

RÉPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE.

UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB-BLIDA-1-



FACULTÉ DE MÉDECINE.

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE.

**PROFIL SEROLOGIQUE DES PATIENTS
ATTEINTS DE SCLERODERMIE
SYSTEMIQUE**

Thèse d'exercice de fin d'études.

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie.

Session : Juillet 2017.

Présentée par :

- BENAOUA Nour El Houda.
- BENGALLA Hadjer.

Devant:


- **Président :**
Dr. O. RENDJA Maître-assistant en immunologie, CHU Blida.
- **Examinatrices :**
Dr. L.OULDALI Assistante en immunologie, CHU Blida.
Dr. S.OUKID Maître-assistante en microbiologie, CHU Blida.
- **Encadreur :**
Dr. M.L. BOUDJELLA Maître-assistant en immunologie, CHU Blida.

« Le temps met tout en lumière »

Thalès.

DEDICACES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,
Le respect, la reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que*

*Je dédie cette
Thèse... *

*Merci Allah de m'avoir donné la force de croire et la patience d'aller jusqu'au bout de mon rêve, alhamdou
laḥq.*

À mon très cher père

Voici le jour que tu as attendu impatiemment, je ne sais comment t'exprimer ma reconnaissance pour les sacrifices que tu as consentis pour mon instruction et mon éducation. C'est grâce à toi que j'ai opté pour cette noble profession et c'est grâce, aussi, à ton encouragement et à ta prière que j'ai pu tracer mon chemin. J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondés en moi, cette thèse est un peu la tienne, aussi. Je te dédie ce travail en témoignage de mon respect et de ma gratitude pour ton soutien constant et sans limite. Puisse Dieu, le tout puissant, te combler de santé, de bonheur et te procurer longue vie..... Je t'aime

À la plus belle maman du monde, à ma maman,

Tous les mots ne peuvent exprimer ce que tu représente pour moi, tous les mots ne peuvent exprimer mon amour pour toi, ni ma gratitude et ma reconnaissance pour ce que tu as enduré pour faire de moi ce que je suis maintenant. Tu m'as entouré de tant d'amour et d'affection, tu étais toujours là pour moi, tu m'as supporté, épaulé durant tout le chemin, tu m'as procuré tout ce dont j'avais besoin sans la moindre hésitation, tu as été une maman exemplaire. Merci ma très chère et adorable maman pour tout cela et pour bien d'autre chose : pour les nuits que tu as veillé à mes cotés, pour ton dévouement, pour ta générosité. J'espère que tu trouveras en ce modeste travail le fruit de tes peines et de tes efforts ainsi que l'humble gratitude d'une fille qui te restera éternellement reconnaissante... Puisse Dieu t'accorder santé et longue vie. Je t'aime...

À mes frères Oussama et Chafik, À mes sœurs Asma et Maroua

Je vous dédie cette thèse, et j'espère que vous y trouverez l'expression de l'amour que je vous porte et de mon profond attachement car depuis toujours vous étiez mes amis, mes confidentes, j'ai reconnu en vous une sincérité et un réconfort à toute épreuve, puissions rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu tout puissant qu'il vous procure santé et bonheur et qu'il vous aide à réaliser tous vos vœux.

À mes neveux: Mohamed, Abobakher et Fares

À ma chère grand-mère

À ma très chère tante Khira et son mari Ali

À ma chère cousine Romaiissa

À toute ma famille Bengalla et Benbrik

À mes amies : Nour El Houda, L. Wassila, Ghania, Wassila, Nadia, Farida, Meriem, Hadjer, Manel, Fatma Zohra, Kenza, Nessrin, Yasmine, Abla et Wissem.

À tous ceux qui m'aiment et que j'aime.

BENGALLA Hadjer

Merci Allah (mon dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire et la patience d'aller jusqu'au bout du rêve.

Je dédie ce modeste travail

À mes très chers parents,

BENAOUDA Abdelnacer

BELKACEM RABEA

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie.

*À ma chère sœur **Safia**, son époux **Amine** et leur petit ange **MALAK**; ma source de joie.*

*À mon très cher frère **Taha**, que Dieu illumine ton chemin.*

*À mon adorable sœur **Khadidja**.*

À ma grande famille, mes oncles et mes tantes, Vous avez toujours été présents pour les bons conseils. Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie.

À mes cousins et cousines, merci pour votre présence et encouragements.

À mes chères amies :Hadjer, Nadia, Wassila, Ghania, Manel, Kenza, Fatma Zohra, Nessrine, Abba, Wissem et Meriem ,merci pour votre présence et votre aide c'était un grand plaisir de vous avoir rencontré

À tous ceux qui me sont chères.

À tous ceux qui m'aiment.

À tous ceux que j'aime.

BENAOUDA Nour El Houda

REMERCIEMENTS

À notre Promoteur de thèse

Monsieur le docteur M.L. BOUDJELLA

Maître-assistant d'immunologie.

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail. Vos qualités scientifiques et humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqué et nous servent d'exemple. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

À notre maître et président de thèse

Monsieur le docteur O. RENDJA

Maître-assistant d'immunologie.

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de notre jury. Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqués mais encore plus votre gentillesse et votre sympathie. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

À notre juge de thèse

Madame le Docteur L. OULDALI

Assistante en immunologie.

Votre présence au sein de notre jury constitue pour nous un grand honneur. Par votre modestie, vous nous avez montré la signification morale de notre profession. Qu'il nous soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de notre grand respect et l'expression de notre profonde reconnaissance.

À notre juge de thèse

Madame le Docteur S. OUKID

Maitre assistante en microbiologie

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, l'expression de nos remerciements les plus distingués.

*Au chef de service de l'unité d'immunologie
Monsieur le professeur A.MEGHLAOUI
Professeur d'immunologie*

*Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos
qualités et vos valeurs.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément
marqué.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre
profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

Aux personnels du laboratoire d'Immunologie :

*Docteur BABA SADI, Madame Benzitouni, Ahlem, Ikram et Monsieur
Kharbeche, Nous vous remercions de votre disponibilité, et de la formation que
nous avons reçue auprès de vous*

Table des matières

INTRODUCTION	1
<u>CHAPITRE I :RAPPEL BIBIOGRAPHIQUE</u>	2
I.1. DEFINITION	3
I.2. HISTORIQUE.....	3
I.3. EPIDEMIOLOGIE	4
I.4. ETHIOPATHOGENIE	4
I.4.1. L'hypothèse génétique	6
I.4.2. L'origine environnementale.....	6
I.4.2.1. La silice	6
I.4.2.2. Les solvants organiques	7
I.4.3. Le microchimérisme	7
I.5. PHYSIOPATHOLOGIE.....	8
I.5.1. Modifications vasculaires et endothéliales	9
I.5.1.1. Cellules endothéliales	10
I.5.1.2. Angiogenèse.....	10
I.5.1.3. Cellules musculaires lisses vasculaires	11
I.5.2. Activation du système immunitaire	11
I.5.2.1. Activation des lymphocytes T (LT).....	11
I.5.2.2. Activation des Lymphocytes B (LB)	12
I.5.3. Anomalies de la fibrogenèse	12
I.5.3.1. La voie TGF- β	13
I.5.3.2. La voie CTGF :	14
I.6. CLINIQUE.....	16
I.6.1. Phénomène de Raynaud	16
I.6.2 Atteinte cutanée	17
I.6.2.1. Sclérodactylie.....	17
I.6.2.2. Télangiectasie	18
I.6.2.3. Calcinose sous dermique.....	18
I.6.2.4. Visage sclérodermique.....	19
I.6.3 Atteinte digestive	19

I.6.3.1. Atteinte œsophagienne	20
I.6.3.2. Atteinte gastrique	20
I.6.3.3. Atteinte intestinale	21
I.6.3.4. Atteinte colique	21
I.6.3.5. Atteinte anorectale	21
I.6.3.6. Atteinte hépatique	21
I.6.3.7. Autres manifestations digestives.....	22
I.6.3.8. Examens paracliniques.....	22
I.6.4. Atteinte pulmonaire	22
I.6.4.1. Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)	23
I.6.4.2. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).....	23
I.6.5. Atteinte rénale	25
I.6.6. Atteinte cardiaque	25
I.6.7. Atteinte musculo-squelettique	25
I.6.8. Autres manifestations.....	26
I.6.8.1 Atteinte vésicale.....	26
I.6.8.2. Atteinte du placenta	26
I.6.8.3. Manifestations neurologiques	26
I.7. AUTOANTICORPS ET ScS	26
I.7.1. Anticorps anti-centromère (ACA)	27
I.7.2. Anticorps anti-topo-isomérase I ou anti-Sc170	28
I.7.3. Anticorps anti-nucléolaires	28
I.7.4. Anticorps anti-ARN polymérase	28
I.7.5. Anticorps anti-U3-RNP/fibrillarine	29
I.7.6. Anticorps anti-PM/Sc1	29
I.7.7. Anticorps anti-U1-RNP	30
I.7.8. Anticorps anti-Th/To RNP.....	30
I.7.9. Ac anti-nucléophosmine/B23.....	30
I.7.10. Anticorps anti-NOR90	30
I.7.11. Anticorps anti-Ku.....	31
I.7.12. Autres autoanticorps	31
a- Anticorps anti-histones.....	31

b- Anticorps anti-phospholipides	31
c-Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles	31
I.8. Critères de diagnostic et de classification	32
I.8.1. Critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology (ACR) 1980.....	32
I.8.2. Classification de Leroy et al en formes limitées et diffuses 1988	32
I.8.3. Classification des formes débutantes de ScS selon Leroy et Medsger 2001	33
I.8.3.1. Sclérodémie systémique sine sclérodéma [214].....	33
I.8.3.2. CREST syndrome	34
I.8.3.3. La Capillaroscopie péri-unguéalé	34
I.8.4. Classification des canadiens selon l'extension des lésions cutanées 2002	35
I.8.5. Critères de classification ACR/EULAR 2013	35
I.9. Sclérodémie systémique et maladies auto-immunes-----	37
I.9.1. Sclérodémie systémique et syndrome de Gougerot-Sjögren -----	37
I.9.2. Sclérodémie systémique et cirrhose biliaire primitive (CBP)-----	37
I.9.3. Sclérodémie systémique et autres maladies auto-immunes -----	37
I.10. Formes particulières de sclérodémie -----	37
I.10.1. Sclérodémie et grossesse-----	37
I.10.2. Sclérodémie de l'enfant -----	38
I.11. Pronostic-----	38
I.12. Traitement -----	39
I.12.1. Traitements de fond-----	39
I.12.1.1. Les corticoïdes -----	39
I.12.1.2. Le méthotrexate -----	39
I.12.1.3. Le cyclophosphamide -----	39
I.12.1.4 Le mycophénolate mofetil(MMF) -----	39
I.12.2. Traitements symptomatiques-----	40
I.12.2.1. Phénomène de Raynaud et ulcères digitaux -----	40
I.12.2.2. Atteinte pulmonaire -----	41
I.12.2.3. Atteinte digestive -----	41
I.12.2.4. Crise rénale sclérodémique (CRS) -----	42
I.12.2.5. Atteinte articulaire-----	42
I.12.2.6. Atteinte musculo-squelettique -----	42

I.12.3. Autogreffe de cellules souches-----	42
I.12.4. Effets indésirables-----	42
I.12.5. Mesures préventives -----	43
OBJECTIFS -----	44
Objectif principale-----	45
Objectifs spécifiques -----	45
<u>CHAPITRE II</u> :MATERIEL ET METHODES -----	46
II.1. Matériel-----	47
II.1.1. Matériel biologique-----	47
III.1.1.1. Population d'étude -----	47
II.1.1.2. Caractéristiques démographiques de la population étudiée -----	47
II.1.2. Matériel non biologique -----	49
II.1.2.1. Fiche de renseignement -----	49
II.1.2.2. Tubes de prélèvement -----	49
II.1.2.3. Automates -----	49
II.1.2.4 Consommables -----	49
II.1.2.5 Réactifs -----	49
II.2 Méthodes-----	51
II.2.1. L'immunofluorescence indirecte (IFI)-----	51
II.2.1.1. Principe : -----	51
II.2.1.2. L'immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules Hep-2-----	52
II.2.1.3. Recherche des ANA :-----	52
II.2.1.4. Avantages [253,254]-----	56
II.2.1.5. Inconvénients [253,254]-----	56
II.2.2. ELISA -----	56
II.2.2.1. Principe -----	56
II.2.2.2. Applications-----	57
II.2.2.3. Mode opératoire : -----	57
II.2.2.4. Calcul et Interprétation des résultats [257] -----	59
II.2.2.5. Avantages [258] -----	59
II.2.2.6. Inconvénients [259]-----	59

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION -----	60
III.1. Résultats-----	61
III.1.1. Profil sérologique (FAN)-----	61
III.1.2. Caractéristiques immuno-cliniques des patients -----	62
III.1.3. Répartition des AAc anti Scl-70 et anti-centromère selon les manifestations cliniques-----	65
III.2. Discussion : -----	66
Conclusion-----	70

Liste des tableaux

Tableau 1 : Facteurs exogènes susceptibles ou suspectés de favoriser la survenue d'une sclérodermie systémique ou de syndromes apparentés.....	6
Tableau 2 :Prévalence des atteintes digestives au cours de la sclérodermie systémique...	20
Tableau3 : Prévalence des principaux symptômes digestifs au cours de la sclérodermie systémique.....	20
Tableau 4 :Tests diagnostiques des atteintes digestives au cours de ScS.....	22
Tableau5 : Autoanticorps au cours de la sclérodermie et leur signification clinique.....	27
Tableau 6 : critères diagnostiques de l'ACR pour la sclérodermie systémique, 1980.....	32
Tableau 7 : Caractéristiques des sclérodermies systémiques limitées et diffuse selon Leroy et al en 1988.....	33
Tableau 8 : Classification des sclérodermies systémiques précoces selon Leroy et Medsger (2001).....	33
Tableau9 : Critères de classification ACR/EULAR 2013 pour la ScS [219].....	36
Tableau10 : Répartition des 30 patients selon l'âge.....	47
Tableau 11 : la fréquence des FAN chez les deux catégories.....	61
Tableau12 : Sensibilité et spécificité de l'IFI.....	61
Tableau 13 : Fréquence des manifestations cliniques au cours de la ScS.....	62
Tableau 14 : Fréquence des AAc chez nos patients.....	62
Tableau15 : Répartition des caractéristiques immuno-cliniques selon les formes de la ScS..	64
Tableau16 : Répartition des AAc anti Scl-70 et anti-centromère selon les manifestations cliniques.....	65
Tableau17 : sexe ratio au cours de la ScS.....	66
Tableau18 : Moyenne d'âge au cours de la ScS.....	66
Tableau 19 : la fréquence des AAc au cours de la ScS.....	67
Tableau20 : la fréquence des AAc selon les formes.....	68
Tableau 21 : la fréquence des atteintes selon les formes de la ScS.....	69

Tableau22 : Association des ACA et Ac anti-Scl70 aux manifestations cliniques.....69

Liste des figures

Figure1 : Interactions entre génétique, environnement, fibroblastes, cellules endothéliales (CE) et lymphocytes dans la sclérodémie systémique.....	5
Figure 2 : la physiopathologie de la ScS.....	9
Figure 3 : Voie de signalisation du TGF- β	14
Figure 4 : schéma des différentes atteintes d'organes, associées à chacune des formes de ScS.....	16
Figure 5 : Syndrome de Raynaud de la main.....	17
Figure 6 : Patiente sclérodémique. Amputations digitales, nécrose digitale surinfectée.	17
Figure7 : La sclérodactylie.	18
Figure8 : Cicatrice cupuliforme de la pulpe.....	18
Figure 9 :Télangiectasies au cours du syndrome CREST.....	18
Figure 10 : Calcinoses multiples en regard des tendons extenseurs.	19
Figure11 : Faciès sclérodémique.....	19
Figure12 : Aspect endoscopique d'estomac pastèque.....	21
Figure 13 :Dépistage échocardiographique d'HTAP et confirmation du diagnostic d'HTAP par cathérisme cardiaque droit.....	24
Figure 14 : Autoanticorps et formes cliniques de la ScS.....	26
Figure 15 : Paysage sclérodémique (mire de 1 mm de longueur) : stade précoce (a) avec peu de mégacapillaires et absence de diminution importante de la densité capillaire ; stade actif (b) avec nombreux mégacapillaires et hémorragies ; stade tardif (c) avec densité capillaire très diminuée et désorganisation architecturale.....	35
Figure 16 : Classification des sclérodémies systémiques selon l'extension cutanée (Senecal 2002).....	35
Figure17 : Répartition des 30 patients selon l'âge.....	47
Figure18 : Répartition des patients selon le sexe.....	48
Figure19 : Répartition des sujets selon l'âge.....	48
Figure 20 : principe del'IFI.....	51
Figure21 : cellule Hep2.....	53

Figure22 : aspect homogène.....	54
Figure23 : aspect moucheté.....	54
Figure24 :aspect centromérique.....	55
Figure 25 : aspect nucléolaire.....	55
Figure 26 : principe d' ELISA.....	57
Figure 27 : plaque ELISA.....	58
Figure 28 : la fréquence des FAN retrouvée chez les patients et les témoins.....	61
Figure29 : Moyenne d'âge dans les 2 formes de ScS.....	63

Liste des abréviations

A

AAc: Autoanticorps.

AAN: anticorps antinucléaires.

Ac: anticorps.

ACA: Ac anti-centromère.

ACR: American College of Rheumatology.

ADN : acide désoxyribonucléique.

AFA : Ac anti-fibrillarine.

Ag : antigènes.

AHA : Ac anti-histones

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

AMM: autorisation de mise sur le marché.

ANCA : anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

aPL : antiphospholipides

ARN : acide ribonucléique.

ATI : anticorps anti-topoisomérase-I

B

BAFF: B cell activating factor.

CBP : cirrhose biliaire primitive.

C

CCN: connective tissue growth factor, cysteine rich protein, et nephroblastoma overexpressed gene.

CMV : cytomégalovirus.

CPT : capacité pulmonaire totale.

CREST : calcinose, phénomène de Raynaud, dysmotilitéoesophagienne, sclérodactylie et tégangiectasies.

CRS: crise rénale sclérodermique.

CTGF: connective tissue growth factor.

CVF : capacité vitale forcée.

D

DLCO : diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone.

DO : densité optique.

E

ECG :Electrocardiogramme.

EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires.

ENA : antigènes nucléaires extractibles.

ET : endothéline.

EULAR:European League Against Rheumatism.

F

FENO : fraction totale du NO expiré.

G

GMPc : guanosinemonophosphatecyclique.

H

HTA : hypertension artérielle.

HTAP: hypertension artérielle pulmonaire.

I

ICAM :intercellularadhesionmolecule.

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

IFI : immunofluorescence indirecte.

IL: interleukine.

IRM : imagerie par résonance magnétique.

L

LB : lymphocyte B.

LBA : liquide de lavage bronchoalvéolaire.

LES : lupus érythémateux systémique.

LT : lymphocyte T.

M

MAI : maladie auto-immune.

Mc : microchimérisme.

MEC : matrice extracellulaire.

MMF: mycophénolatemofetil.

N

NK: natural killer.

NR4A1:nuclear receptor subfamily 4, group a, member 1.

NYHA: New York Heart Association.

O

OHB : oxygénothérapie hyperbare.

P

PAP : pression artérielle pulmonaire moyenne.

PDGF:facteur du platel et derivedgrowth factor.

PID:pneumopathie interstitielle diffuse.

PM : poids moléculaire.

PR : polyarthrite rhumatoïde.

R

RGO: reflux gastro-œsophagien.

S

SCD: Sclérodémie systémique cutanée diffuse.

SCL: Sclérodémie systémique cutanée limitée.

ScS :sclérodemiesystémique.

SMA :smooth muscle actin.

snRNP: small nuclear ribonucleoprotein.

SPARC: Secreted protein acid and rich in cystein

T

TDM :tomodensitométrie.

TGF:transforming growth factor.

Th: T helper.

TNF : tumor necrosis factor.

V

VCAM : vascular cell adhesion molecule.

VEGF : vascular endothelial growth factor.

Glossaire

Angiogenèse: est le processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins (néovascularisation) à partir de vaisseaux préexistants.

Angiomatose de Rendu-Osler : ou télangiectasie hémorragique familiale est une angiomatose de transmission autosomique dominante. Elle associe des manifestations cutané-muqueuses (télangiectasies) et des malformations vasculaires résultant de l'absence de capillaires entre les veines et les artères.

Cachexie : La cachexie est un état de profonde diminution de l'état général d'un individu. Elle est en rapport avec une dénutrition sévère de l'organisme

Collagène : Le collagène est une famille de protéines, le plus souvent présente sous forme fibrillaire. Elle est présente dans la matrice extracellulaire. Ces protéines ont pour fonction de conférer aux tissus une résistance mécanique à l'étirement

Connectivite : regroupe plusieurs maladies qui provoquent l'inflammation chronique de certains tissus organiques (plus particulièrement, le tissu conjonctif, elle est également désignée par les termes collagénose ou maladie systémique.

Cryoglobulinémies : sont des maladies causées par la présence de cryoglobulines dans le sang. Ces dernières sont des immunoglobulines ayant la propriété de précipiter lorsque la température est inférieure à 37°.

Endostatine : est un fragment C-terminal naturel de 20 kDa dérivé du collagène du type XVIII . Il est signalé comme un agent anti-angiogénique , similaire à l' angiostatine et à la thrombospondine .

Fibroblastes : est une cellule présente dans le tissu conjonctif ; elle est parfois appelée cellule de soutien. Ce sont notamment des cellules résidentes du derme qui en assurent la cohérence et la souplesse.

Incidence : nombre de nouveaux malades par an pour 100 000 habitants

Kallibréine : est une protéase à sérine clivant le kininogène en bradykinine et kallidine. Elle a un rôle important dans l'inflammation.

Maladie auto immune : On parle de maladie auto-immune lorsque le système immunitaire de l'organisme déclenche une réaction inflammatoire avec immunisation caractérisée envers ses antigènes du soi non-modifié -- d'où la racine auto- pour parler de ce trouble de l'immunité.

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.

Matrice extracellulaire : appelée aussi ciment intercellulaire, désigne l'ensemble de macromolécules extracellulaires du tissu conjonctif et des autres tissus. Elle est constituée en grande partie de glycoprotéines et de protéines, ainsi que de glycosaminoglycanes

Myélite : est une inflammation de la moelle épinière.

Myofibroblastes : sont des fibroblastes possédant la particularité d'exprimer l'actine α -SMA. Ils jouent un rôle important dans la plasticité, la migration et la motilité de la cellule au sein du tissu conjonctif.

Névralgie du trijumeau : Elle est constituée par une atteinte du nerf trijumeau, cause fréquente de céphalées (maux de tête) aiguës paroxystiques et récidivantes. Elle entraîne des douleurs majeures, qui peuvent être très handicapantes et sources d'une détresse psychologique majeure dans les cas sévères.

Péricytes : parfois appelés « cellules de Rouget », sont des cellules murales localisées au niveau de la lame basale de l'endothélium des capillaires, ils auraient une fonction contractile et un rôle dans la régulation métabolique à travers la régulation du débit sanguin au niveau des capillaires et des veinules post-capillaires. Ils jouent également un rôle dans l'angiogenèse et pourraient avoir un rôle immunitaire.

polarisation M2 : La polarisation des macrophages est un processus par lequel les macrophages expriment différents programmes fonctionnels en réponse aux signaux microenvironnementaux. Il existe plusieurs états fonctionnels de la polarisation des macrophages et ils peuvent être complètement polarisés et acquièrent un phénotype spécifique comme M1 (macrophages classiquement activés) ou M2 (macrophages alternativement activés).

Prévalence : nombre total de cas par an pour 100 000 habitants

Syndrome de Gougerot-Sjögren : une maladie auto-immune systémique qui se caractérise par l'association de manifestations touchant certaines glandes notamment lacrymales et salivaires avec une diminution des sécrétions de larmes et de salive réalisant un syndrome sec, et de manifestations systémiques pouvant toucher différents organes.

syndrome Thibierge et Weissenbach : est une entité rare de la calcinose généralisée des tissus mous de la main associée à la ScS. Les patients présentent des déformations tumorales de la main et des phalanges qui sont mal diagnostiqués comme la polyarthrite rhumatoïde

Syndromes du canal carpien : correspond à la compression du nerf médian au poignet. Le nerf médian assure la sensibilité des pulpes du pouce, de l'index et du majeur. Il assure également l'innervation motrice de certains muscles du pouce, les muscles thénariens

Synovites : correspondant à l'inflammation de la membrane synoviale. Cette membrane borde les articulations qui possèdent une cavité, appelées articulations synoviales

Vitiligo : aussi appelé leucodermie ou achromie est une maladie chronique de l'épiderme. Elle se caractérise par des taches blanches (dépigmentation) sur la peau, de dimension, d'aspect et de localisation variables, qui tendent à s'agrandir. Cette maladie auto-immune survient lorsque les cellules portant les pigments meurent ou sont incapables de fonctionner normalement.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune (MAI) et inflammatoire faisant partie du groupe des connectivites [1]. Elle est caractérisée par des anomalies de la microcirculation, des désordres du système immunologique et des dépôts massifs de collagène et d'autres composants de la matrice extracellulaire dans la peau et dans les organes. [2]

La ScS est répandue d'une manière ubiquitaire, avec des variations interethniques et géographiques [3]. Sa prévalence est de 7 à 700/100 000 d'habitants et son incidence annuelle est d'environ 3,7 à 23 nouveaux cas/million d'habitants [4,5]. Elle touche avec prédilection les femmes entre 30 et 50 ans. [6]

La physiopathologie de la ScS est assez complexe, elle associe des phénomènes de remodelage vasculaire, un processus fibrosant et des phénomènes auto-immuns biologiques caractérisés par l'activation de différentes cellules immunitaires. [7]

La ScS est une affection chronique du tissu conjonctif qui se caractérise par l'existence de manifestations vasculaires, au premier rang desquelles le phénomène de Raynaud, et plus rarement des complications viscérales comme l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et la crise rénale sclérodermique (CRS), par la survenue de manifestations fibrosantes, intéressant avant tout la peau et le poumon, mais pouvant toucher tous les viscères. Selon l'étendue de la fibrose cutanée, on décrit deux principales formes de ScS: La forme cutanée limitée et la forme cutanée diffuse. [8]

Les anticorps antinucléaires (AAN) sont positifs dans plus de 90 % des sclérodermies systémiques. Les anticorps anti-centromères (ACA) sont liés aux formes limitées, donc de pronostic plutôt favorable. Les anticorps anti-topoisomérase 1 (anti-Sc170) sont plus rares mais témoignent d'un pronostic plus réservé car plus fréquents dans les formes diffuses. [9]

Le diagnostic de la ScS est basé, selon les nouveaux critères publiés par le groupe l'American College of Rheumatology et l'European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) en 2013, sur la clinique, la présence d'auto-Acs spécifiques et la capillaroscopie. [10]

L'évolution et le pronostic de la maladie sont très variables et dépendent de la forme de ScS ainsi que de la présence d'atteintes viscérales, et plus particulièrement de la présence d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) sévère et d'une HTAP, qui représentent à elles 2, les premières causes de mortalité dans la ScS. [11]

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'intérêt des auto-anticorps (AAc) dans le diagnostic et le pronostic de la ScS.

I. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. DEFINITION

Le terme sclérodermie vient de grec « sklero » qui signifie dur et « derma » qui signifie la peau [12]. La ScS est une maladie orpheline faisant partie du groupe des connectivites. elle est caractérisée par une sclérose cutanée et des manifestations viscérales notamment pulmonaires, gastro-intestinales, cardiaques et rénales [13,14]. Les mécanismes physiopathologiques qui concourent à la survenue des atteintes cutanées et multi-systémiques sont plurifactoriels, associant des paramètres immunologiques, microcirculatoires, génétiques et environnementaux [13,15].

I.2. HISTORIQUE

En 400 avant J-C, Hippocrate et Galien, décrivent des cas de modification cutanée, d'induration et de raideur, mais les descriptions sont beaucoup trop imprécises pour évoquer une sclérodermie. [16]

En 1753, Carlo CURZIO, à Naples, rédige une première description de la maladie dans une monographie d'une jeune femme de 17ans nommée patrizia. « La première fois que je la vis, je l'interrogeai sur sa maladie ; elle me répondit qu'elle ne ressentait autre chose qu'un resserrement extrême, et une dureté dans toute la peau, de façon que ses membres avaient beaucoup de peine à exécuter leur mouvement. ». [17]

En 1847, Gintrac donne le nom de sclérodermie pour décrire une maladie de la peau. [18]

L'importance de l'atteinte vasculaire associée à une sclérodermie est décrite par Raynaud. Appelé syndrome de Raynaud, ce syndrome n'est pas toujours associé à une sclérodermie.

Ce n'est qu'au XIXe siècle que l'on entend pour la première fois le terme de sclérodermie. À cette époque, il signifie essentiellement une maladie dermatologique. Les parties dysimmunitaire et vasculaire ne seront mises en évidence que plus tard.

En 1924, Matsui découvre que la maladie ne se limite pas seulement à la peau, mais s'étend aux organes. [19]

En 1945, Goetz remplace le terme « Sclérodermie » par le terme « Sclérose systémique progressive » [20]

En 1975, Carwille Leroy met en évidence une dysfonction de la cellule endothéliale dans cette maladie. Il propose une approche de la maladie ou s'associe une composante génétique, environnementale, immunologique et inflammatoire. [21]

Les AAN sont mis en évidence en 1962. En 1979, les recherches se précisent par la mise en évidence des anticorps anti-topoisomérase 1, ceux-ci ayant une valeur diagnostique et pronostique de par leur spécificité aux formes diffuse et sévères avec atteintes viscérales. [21]

En 1980 l'American Rheumatism Association (actuel ACR) a proposé une série de critères permettant d'individualiser la ScS des autres. [22]

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

En 2001, Leroy et ses collaborateurs ont suggéré une classification de la maladie en deux formes en fonction de l'étendue de l'atteinte cutanée définissant ainsi la forme limitée et la forme diffuse. [23]

En 2013, les nouveaux critères ACR/EULAR de classification de la ScS ont été publiés. [9]

I.3. EPIDEMIOLOGIE

La ScS est une maladie relativement rare. Dans la population mondiale, le nombre de cas varie entre 7 et 700/100 000 individus et, chaque année, 3,7 à 23 nouvelles personnes par million d'habitants sont atteintes de la maladie. [4,5]

Ces pourcentages d'incidence et de prévalence varient en fonction de la population étudiée, la période d'observation et la définition de la maladie. Cependant, ces statistiques représentent imparfaitement la situation réelle et sous-estiment les véritables données relatives à l'atteinte de la ScS, et ce, en raison de l'absence de signes cliniques et d'examen complémentaires spécifiques dans les stades précoces de la maladie. [24]

La maladie se présente dans une proportion plus importante chez les femmes que chez les hommes, avec un ratio allant de 1H/3F à 1H/15F selon le groupe d'âge considéré et se manifeste le plus souvent entre l'âge de 40 et 50 ans ; mais la maladie peut également survenir chez les enfants et les personnes âgées [25,26]. Pour les femmes le début est plus précoce entre 30 et 50 ans [6], sa survenue avant l'âge de 20ans s'observe dans moins de 10% des cas. [27]

Sa prévalence exacte reste mal connue. Elle est estimée aux États-Unis et en Australie entre 200 et 260cas /million d'habitants , en Asie entre 20et 50 cas/million d'habitants et en Europe entre 100 et 200 cas/million d'habitants , la prévalence de 158 cas/million d'habitants trouvée en France dans le département de la Seine-Saint-Denis fait estimer le nombre de patients adultes atteints de ScS en France entre 6000 et 8000 . [25]

I.4. ETHIOPATHOGENIE

Malgré les nombreux progrès récents, les mécanismes physiopathologiques qui concourent à la survenue des atteintes cutanées et multi-systémiques sont encore mal élucidés. Ils sont probablement plurifactoriels, associant des paramètres immunologiques, microcirculatoires, génétiques et environnementaux [28,29].

L'hypothèse la plus communément admise à l'heure actuelle est que chez des patients ayant un terrain génétique prédisposé, certains facteurs environnementaux pourraient favoriser la survenue de la fibrose tissulaire caractéristique de la ScS en faisant intervenir des troubles du métabolisme du collagène, des anomalies vasculaires et des perturbations immunitaires [28]. (Figure 1)

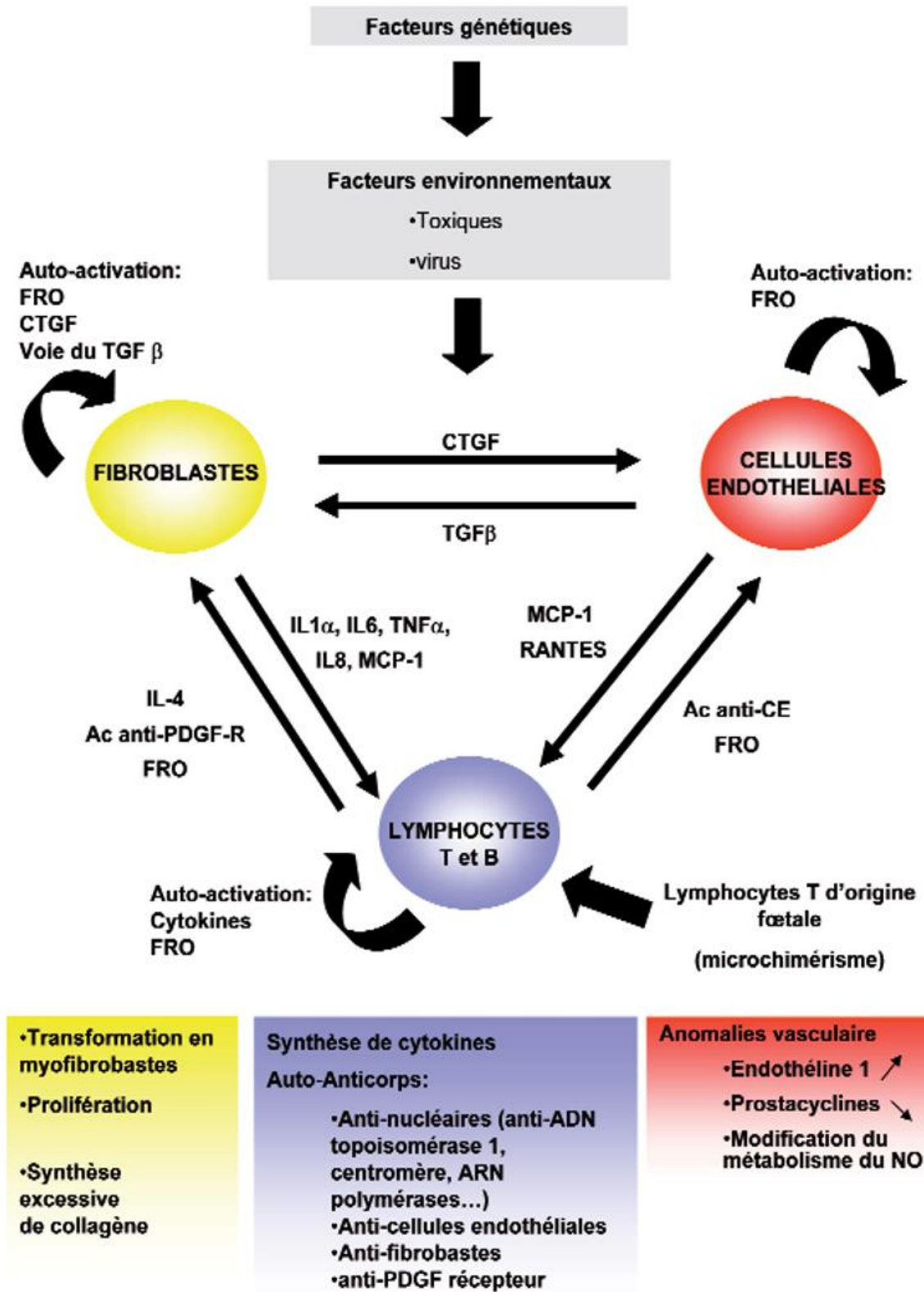


Figure1 : Interactions entre génétique, environnement, fibroblastes, cellules endothéliales (CE) et lymphocytes dans la sclérodémie systémique. [30]

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

I.4.1. L'hypothèse génétique

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 1er degré est proche de 13, pour les frères et sœurs le risque est estimé à 15. [31]

Un tour du génome a révélé la contribution de six régions génomiques propres à la ScS, parmi ces régions on trouve les gènes de SPARC (Secreted protein acid and rich in cystein) en 5q31-33, CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) en 6p22.3, FBN1 (fibrilline 1) en 15q21.1 et TOPOI (topoisomérase1) en 20q12. [32]

La ScS est associée aux molécules HLA de classe II dont le génotype varie fortement selon l'ethnicité et parfois le sexe (DQA1*0501 est plus fortement associé chez les hommes), mais surtout selon la présence des différents types d'AAC associés à la ScS : anti-topoisomérase I avec DRB1*1502, DQB1*0601, DPB1*1301 et DPB1*0901 et anti-centromère avec DRB1*0101, DRB1*0104, DRB1*0108, DQB1*0501 et DPB1*0402. [33]

I.4.2. L'origine environnementale

Le modèle actuellement privilégié pour expliquer la survenue de MAI met en jeu une prédisposition génétique associée à l'exposition à un ou plusieurs facteurs exogènes, environnementaux ou professionnels.

	Facteurs de risque (avec un bon niveau de preuve)	Autres facteurs évoqués dans la littérature
Professionnels	-Silice cristalline libre -Solvants organiques -Monochlorure de vinyle	-Résines époxy
Iatrogènes		-Bléomycine -Gadolinium (à l'origine de fibroses néphrogéniques systémiques) -Anorexigènes
Divers		-Cocaïne

Tableau 1 : Facteurs exogènes susceptibles ou suspectés de favoriser la survenue d'une ScS ou de syndromes apparentés. [34]

I.4.2.1. La silice

Dès 1914, Bramwell notait une fréquence accrue de sclérodémie parmi les tailleurs de pierre [35]. Ceci a été confirmé par la suite par Erasmus en 1957 qui donna alors son nom au syndrome associant une ScS avec une exposition à la silice cristalline. [36]

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 25 fois plus élevé chez les sujets masculins

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

exposés que chez ceux non exposés [37,38]. 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 ScS idiopathique. [39]

Il existe de plus une plausibilité biologique, avec un mécanisme d'action explicatif potentiel : la silice cristalline inhalée arrive jusqu'aux alvéoles, où elle induit une réaction inflammatoire macrophagique et immunologique locale, susceptible d'aboutir à une silicose. Elle peut aussi franchir la barrière alvéolo-capillaire, se transloquant du poumon aux autres organes, notamment le rein et le système lymphatique. Elle aurait alors un effet adjuvant, en facilitant et potentialisant la réponse immunitaire à un antigène, via notamment l'augmentation de la production d'interleukine 1 (IL-1) et de TNF (tumor necrosis factor) et l'activation des lymphocytes T (LT). [40]

I.4.2.2. Les solvants organiques

L'exposition aux solvants organiques est également fortement suspectée de favoriser le développement d'une ScS, et il est important de la rechercher car, même en l'absence de tableau de maladie professionnelle, elle peut être un des facteurs explicatifs de la pathologie [41,42]. Les données de la littérature ne permettent pas de préciser si un type de solvant est plus particulièrement concerné. En revanche des mécanismes d'action sont proposés : dénaturations protéiniques entraînant la production d'auto-anticorps (AAc), activation des LT par des adduits aux protéines. [43]

En l'état actuel des connaissances, ces deux expositions professionnelles sont les seules pour lesquelles les données de la littérature fournissent un faisceau d'arguments pour une association avec la ScS. [44]

D'autres toxiques, médicaments ou agents infectieux peuvent également induire une sclérose cutanée et parfois des manifestations systémiques : la bléomycine, le L-tryptophane, la phénitoïne, la dapsone, cytomégalovirus (CMV)... mais les liens entre ces expositions et la ScS sont moins évidents. [1, 45,46]

L'imputabilité de la silicone, des vibrations, des fumées des soudages ou des résines époxy n'est actuellement pas retenue. [1]

I.4.3. Le microchimérisme

Le microchimérisme consiste à la présence de cellules étrangères chez un hôte. Il est décrit essentiellement comme transfert bidirectionnel des cellules fœtales et de cellules maternelles pendant la grossesse [47]. Ces cellules, qui sont normalement impliquées dans le développement de la tolérance entre la mère et le fœtus, persistent dans la circulation sanguine et les tissus de la mère et de l'enfant pendant des années. [48]

L'hypothèse selon laquelle les cellules fœtales, persistant chez la mère après la grossesse, pourraient avoir une « réaction contre leur hôte » ou réaction « auto/allo »-immune a été

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

émise. La mise en évidence de quantités élevées de microchimérisme (Mc) fœtal chez les femmes atteintes ScS, comparées à des sujets sains, a conforté cette hypothèse. [49]

L'implication des cellules fœtales dans la pathogénie de la ScS a été étudiée par l'équipe d'Artlett. Elle montre que les cellules fœtales microchimériques sont immunocompétentes et expriment CD3 [50] et CD4 [51], que la patiente ne partage pas les antigènes HLA de classe I avec ces cellules [52] mais son système immunitaire ne s'active pas contre elles en raison peut-être de la tolérance établie pendant la gestation. Il est possible également que les cellules microchimériques aient un rôle effecteur direct [53]. La compatibilité HLA mère-enfant semble être un autre facteur de risque de ScS. En effet, l'étude du HLA des cellules microchimériques mâles montre que lorsque l'antigène HLA-DR est partagé par la mère et l'enfant, le risque de développer une ScS est multiplié par 7 chez la femme [54].

I.5. PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de la ScS est assez complexe. 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. (Figure2)[55]

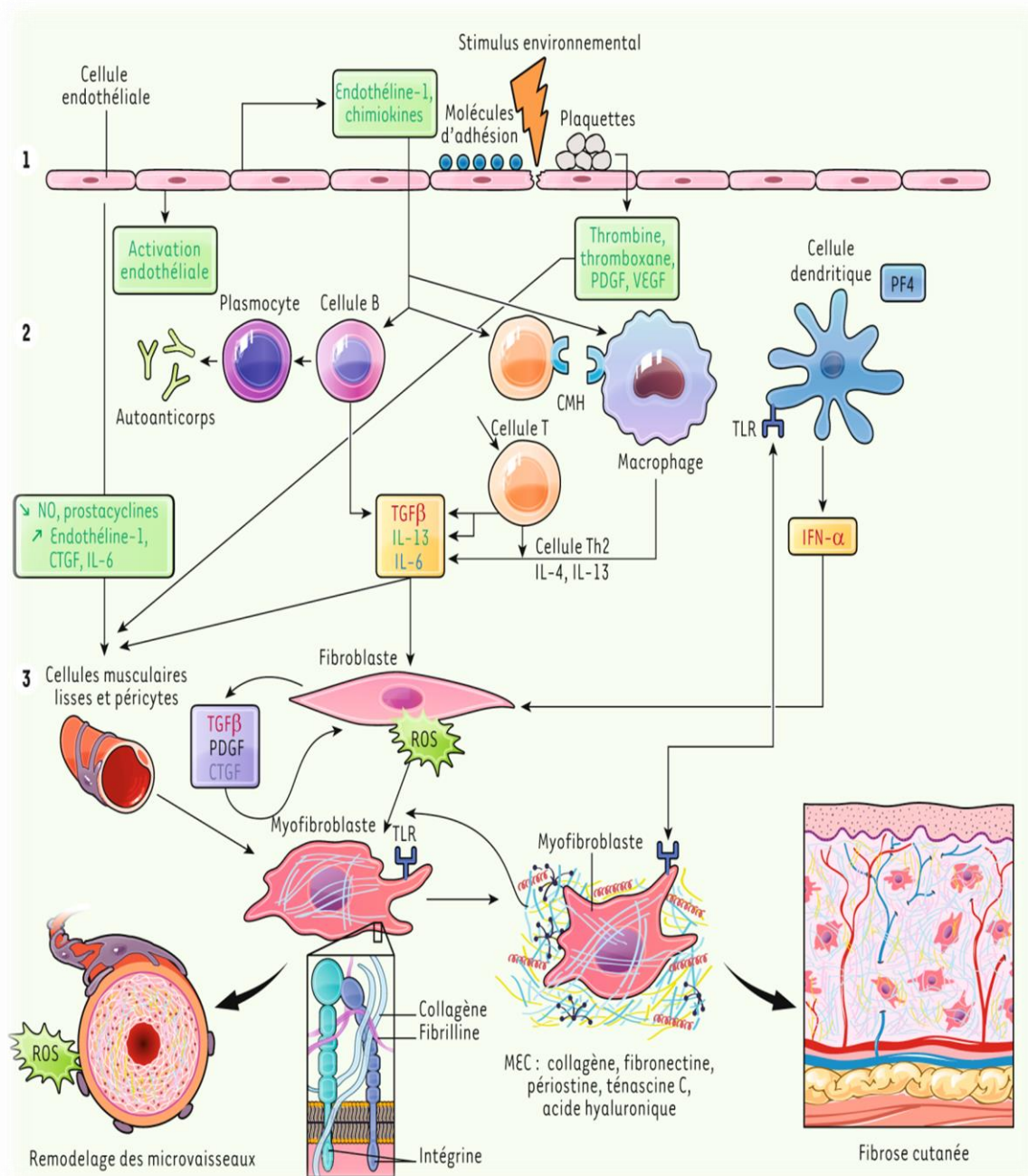


Figure 2 : la physiopathologie de la ScS [56]

I.5.1. Modifications vasculaires et endothéliales

Les anomalies endothéliales jouent un rôle majeur dans la pathogénie de la ScS et semblent intervenir précocement dans la physiopathologie. Cette vasculopathie, comportant à la fois une atteinte fonctionnelle (spasme artériolaire) et une atteinte structurale (prolifération myointimale), est à l'origine du syndrome de Raynaud mais surtout de complications vasculaires sévères (CRS et HTAP) conditionnant le pronostic vital de la ScS. [57]

I.5.1.1. Cellules endothéliales

Dans la ScS, les lésions initiales semblent siéger au voisinage immédiat des cellules endothéliales [58]. Les modifications endothéliales précèdent l'agrégation plaquettaire et l'infiltrat de cellules mononucléées; les molécules d'adhésion (ont ICAM [intercellular adhesion molecule], VCAM [vascular cell adhesion molecule], des sélectines jouent, à ce stade, un rôle prépondérant en favorisant le recrutement de leucocytes activés dans les tissus cibles [59]. De plus, les lésions endothéliales perturbent l'équilibre fibrinolyse/coagulation, à l'origine du maintien d'un état anti-thrombotique, et participent aux phénomènes d'occlusion artérielle et de prolifération cellulaire [60]. Le rôle clé de l'apoptose endothéliale a été démontré *in vitro* [61].

L'endothélium sert d'interface entre les tissus et le sang circulant mais exerce également de nombreuses fonctions régulatrices par la synthèse de médiateurs qui jouent un rôle dans la physiopathologie de la ScS :

-Endothéline (ET) : dont on distingue 3 formes (ET-1, ET-2, ET-3) possède des propriétés vasoconstrictrices, pro-fibrosantes, pro-inflammatoires, favorisant l'hypertrophie vasculaire [62]. Les données actuelles de la littérature ont mis en évidence des taux plasmatiques d'ET-1 élevés au cours de la ScS, stimulant la production de matrice extracellulaire par les fibroblastes [63].

-Monoxyde d'azote : A l'inverse, le monoxyde d'azote endothélial (NO), aux propriétés vasodilatatrices, anti- agrégantes et inhibitrices de la prolifération des cellules musculaires lisses, est déficitaire au cours de la ScS, favorisant ainsi le vasospasme, l'agrégation plaquettaire, et l'expression de molécules d'adhésion par les cellules endothéliales et les leucocytes. Ces mécanismes sont à l'origine de lésions d'ischémie-reperfusion, source de surproduction de radicaux libres [64].

Radicaux libres : Les radicaux libres font partie des acteurs intervenant dans la physiopathologie de la ScS. En effet, une surproduction de radicaux libres a été mise en évidence dans les monocytes circulants mais également dans les fibroblastes dermiques. De plus, l'analyse des cibles moléculaires des radicaux libres montre une augmentation des marqueurs de peroxydation lipidique et d'oxydation protéique au cours de la ScS [65].

I.5.1.2. Angiogenèse

Des anomalies de l'angiogenèse sont également connues au cours de la ScS, concernant notamment la production de certains médiateurs ; ainsi l'endostatine, et l'inhibiteur de l'angiogenèse dérivé du collagène de type XVIII voient leurs concentrations sériques élevées et associés à la présence d'ulcères digitaux [66 ; 58 ; 59]. De même, les concentrations sériques de kallistéine et de *vascular endothelial growth factor* (VEGF) sont élevées au cours de la ScS [67 ; 68]. De nouvelles données ont été récemment publiées concernant le rôle clé du VEGF dans l'atteinte vasculaire de la ScS. En premier lieu, l'aspect tardif en capillaroscopie représenté par une atteinte vasculaire sévère avec des plages avasculaires étendues est associé une augmentation des taux de VEGF [69]. De plus, le VEGF pourrait agir comme un lien moléculaire entre l'atteinte vasculaire et la fibrose. [70;71]

I.5.1.3. Cellules musculaires lisses vasculaires

Les cellules musculaires lisses participent au dérèglement du contrôle du tonus vasculaire [72]. De plus, ces cellules secondairement activées sous l'effet de l'hypoxie et l'agrégation plaquettaire (production de PDGF et TGF) semblent migrer vers l'intima et se transformer en myofibroblastes [73], favorisant les lésions de prolifération myo-intimales observées au cours de la ScS.

I.5.2. Activation du système immunitaire

Des perturbations de l'immunité innée et acquise jouent un rôle clé dans la séquence pathogénique de la ScS. Des « signatures » inflammatoires sont trouvées dans les sites lésionnels, dont la peau et le poumon, et des perturbations du nombre et des fonctions des cellules immunitaires ont été mises en évidence. Ainsi, chez les patients, une signature « interféron de type I » est bien caractérisée dans le sang circulant mais également les tissus lésés. Parallèlement, des AAc sont également détectés chez la majorité des malades atteints de ScS. De même, des variants dans les gènes codant différents acteurs de la réponse immune, ont été identifiés.

I.5.2.1. Activation des lymphocytes T (LT)

Il existe des infiltrats lymphocytaires T, de type CD4⁺, au sein des lésions précoces. Parmi les lymphocytes CD4⁺, les cellules de type Th2 (*T helper 2*), caractérisées par une prédominance de production d'IL-4 et d'IL-13, prédominent sur les cellules de type Th1. Le rôle éventuel des cellules Th17 reste à explorer, les résultats des travaux *in vitro* (effets pro-inflammatoire et antifibrosant sur les fibroblastes) et *in vivo* (actions antifibrosantes) étant contradictoires. Différentes approches suggèrent que la plasticité des macrophages puisse intervenir dans le développement des lésions. La polarisation M2 semble prédominer dans la ScS. Elle se caractérise par une sécrétion faible d'IL-12 et d'IL-23, et élevée d'IL-10, par l'expression de différents marqueurs de surface (CD163, scavenger receptor cysteine-rich type 1 protein M130), et par une synthèse accrue de cytokines telles que l'IL-4, l'IL-10, l'IL-13 ou l'IL-6, de CTGF (connective tissue growth factor), mais aussi d'enzymes comme l'arginase-1 qui peut

stimuler la synthèse de collagène. [74]

I.5.2.2. Activation des Lymphocytes B (LB)

Des données récentes ont mis en évidence l'existence d'une activation lymphocytaire B au cours de la ScS. Il est important de mentionner que les LB ne sont pas seulement des cellules productrices d'Ac mais sont aussi des cellules présentatrices d'antigènes et produisent de l'IL6 capable de stimuler directement les fibroblastes. La mise en évidence récente d'une activation constitutive des LB par l'intermédiaire de la molécule CD19 chez la souris Tsk1/+ suggère l'existence d'anomalies génétiques surajoutées associées à la duplication du gène codant pour la fibrilline 1 et exprimées dans les LB [75].

Selon Bosello Set al, en 2011. Le LB de patients sclérodermiques est significativement (environ 20 %) plus élevée comparativement aux sujets sains, tandis que l'expression des molécules CD20, CD22, et CD40 était normale [76]

La majorité des patients atteints de ScS ont des AAc détectables dans le sérum. De plus, des associations particulières entre certains types d'AAc et certaines manifestations cliniques sont bien établies, ce qui suggère une implication particulière des LB dans la ScS même si un rôle pathogénique direct de ces cellules n'a pas été démontré. CD19 fait partie des molécules régulées par le B cell activating factor (BAFF), une protéine de la famille de TNF α exerçant des fonctions essentielles dans la prolifération, l'activation et la survie des LB. Les patients sclérodermiques ont des taux sériques significativement plus élevés de molécule BAFF que des sujets sains [77]

Il existe également une activation des LB qui synthétisent des AAc [78] dirigés contre les antigènes de la topoisomérase I ou contre les antigènes protéiques liés à l'acide désoxyribonucléique (ADN) du centromère, ou l'acide ribonucléique (ARN) polymérase III [79]. Enfin, le rôle des lymphocytes TH17 et des mastocytes a été suggéré dans la fibrinogénèse de la ScS [80, 81].

I.5.3. Anomalies de la fibrogenèse

L'aboutissement de la séquence pathogénique de la ScS est la fibrose. Elle peut toucher différents organes mais débute habituellement au niveau du derme profond de la peau. Cette fibrose est définie par l'accumulation de matrice extracellulaire (MEC).

Les dépôts de collagène, mais aussi d'acide hyaluronique, de glycosaminoglycanes ou de fibronectine, forment un tissu conjonctif épais et rigide qui détruit l'architecture d'origine et perturbe les fonctions du tissu.

Le tissu fibreux est également caractérisé par l'apparition de myofibroblastes, des cellules positives pour l'alpha-actine du muscle lisse (alpha-SMA [*smooth muscle actin*]) et résistantes à l'apoptose. L'origine de ces myofibroblastes n'est pas clairement établie. Des fibroblastes résidents peuvent se différencier, de même que d'autres cellules résidentes comme les péricytes ou les cellules endothéliales. Des cellules progénitrices (fibrocytes) pourraient aussi être attirées et contribuer à l'accumulation des myofibroblastes. Une autre source de myofibroblastes a été évoquée avec l'implication possible de cellules progénitrices,

normalement confinées dans la couche graisseuse adjacente au derme, qui pourraient se distribuer dans l'ensemble du derme lésionnel, perdre leurs marqueurs adipocytiques et exprimer des marqueurs de myofibroblastes [82].

Les paramètres provoquant l'activation et les modifications fonctionnelles de ces fibroblastes demeurent hypothétiques, faisant intervenir les cellules endothéliales et les cellules inflammatoires par l'intermédiaire de la sécrétion de cytokines [83–84]. L'une de ces cytokines, le transforming growth factor (TGF- β) est fortement impliqué, d'une part dans l'augmentation du chimiotactisme et de la prolifération des fibroblastes synthétisant en excès du collagène et d'autre part dans l'inhibition de la production des collagénases et des métalloprotéinases matricielles [85–84]. De plus, le TGF- β induit la synthèse de médiateurs profibrosants comme le connective tissue growth factor (CTGF) et le facteur du platelet-derived growth factor (PDGF) [86–87].

I.5.3.1. La voie TGF- β

De nombreux médiateurs contribuent à l'activation fibroblastique observée dans la ScS. Le TGF β est toutefois considéré comme le facteur régulateur central des processus de fibrose. L'activité du TGF β implique trois sous-types de récepteurs et la voie Smad. Celle-ci est sous le contrôle de différents facteurs dont des inhibiteurs des Smad (Smad7) et aussi le récepteur nucléaire NR4A1 (*nuclear receptor subfamily 4, group a, member 1*) qui régule la dégradation de Smad7. Un travail a mis en lumière un rôle original du récepteur nucléaire NR4A1 dans la ScS. Lors d'un processus physiologique comme la cicatrisation, NR4A1, induit par le TGF β , exerce un rétrocontrôle négatif prévenant les conséquences délétères d'une exposition trop longue au TGF β . En revanche, en cas de fibrose, l'activité persistante du TGF β inhibe cette boucle de rétrocontrôle *via* des régulations transcriptionnelles et post-transcriptionnelles [88]

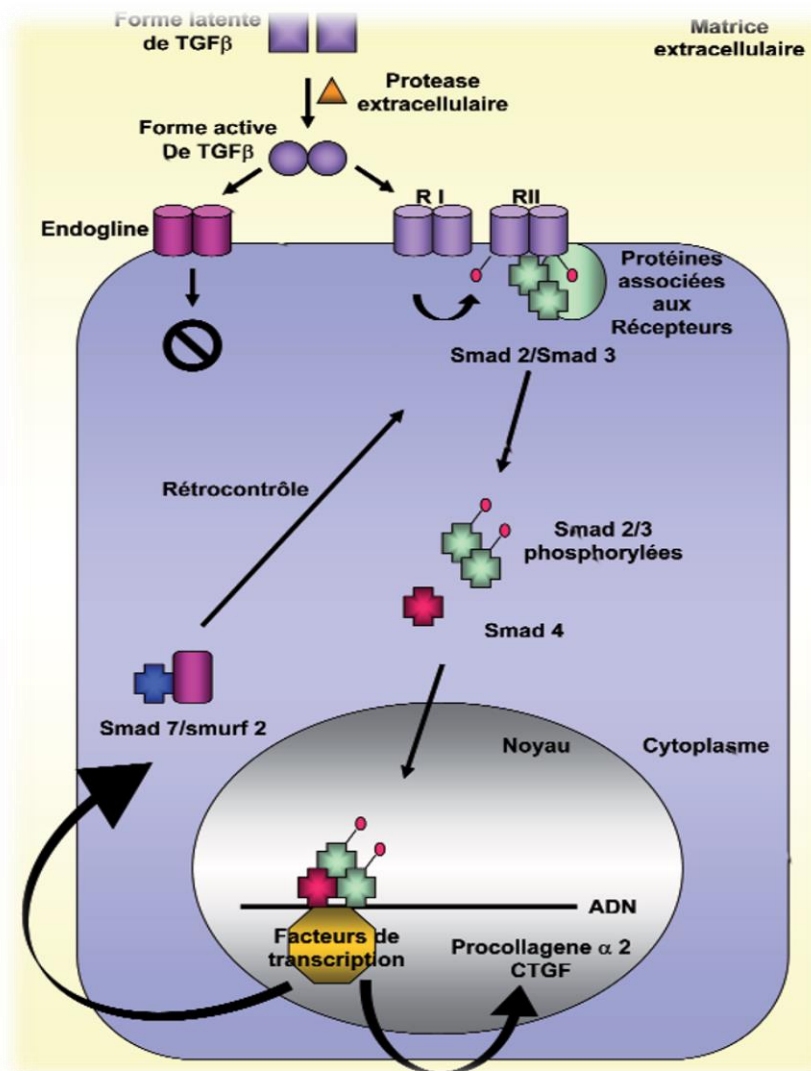


Figure 3: Voie de signalisation du TGF-β [89]

I.5.3.2. La voie CTGF :

Le CTGF (*connective tissue growth factor* ou CCN2) est une protéine matricielle de la famille des CCN (*connective tissue growth factor* [CTGF], *cystein rich protein* [Cyr61], et *nephroblastoma overexpressed gene*). Elle est synthétisée par les cellules endothéliales. Induit par le TGFβ, l'endothéline 1 et l'angiotensine II [90].

Au cours de la sclérodémie systémique, les fibroblastes synthétisent de grandes quantités de CTGF, même en l'absence de stimulation par le TGF-β. Cet excès de CTGF entraîne une dérégulation de la croissance des cellules endothéliales et des fibroblastes ainsi qu'un excès de synthèse de collagène et pourrait être impliqué dans l'entretien du processus de fibrose. [91]

- De plus, les fibroblastes de patients atteints de ScS synthétisent :

Des chimiokines :

Les chimiokines ont un rôle important dans l'angiogenèse, la cicatrisation et la fibrose

CXCL4 : est une chimiokine pouvant être sécrétée par les cellules dendritiques plasmocytoïdes [92], Le CXCL4 peut engendrer :

- la libération d'IL-8 par les cellules NK (Natural killer) [93,94] ;
- la phagocytose et la production de radicaux libres oxygénés par les macrophages [93,95] ;
- la prolifération des LT régulateurs CD4 + CD25+, avec une altération de leur fonction [93,96] ;
- un chimiotactisme des monocytes ainsi que leur différenciation en cellules dendritiques [97].

Des taux élevés de cette chimiokine au niveau sanguin et dans la peau seraient prédictifs de la progression de la maladie vers des formes sévères intégrant une fibrose pulmonaire ou une hypertension pulmonaire [98].

De plus, chez les patients atteints de ScS, les concentrations circulantes et tissulaires de CCL2 (C-C motif chemokine 2 ou MCP-1) sont augmentées de même que celles de CCL18, CCL3 et IL-8. Les données les plus convaincantes impliquent CCL2 dans la fibrose dermique, et CCL18 dans la fibrose pulmonaire [99].

Des cytokines

Les cellules endothéliales activées sont capables de produire des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6 et TNF-b. [100]

I.6. CLINIQUE

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 utilisée dans la ScS est celle de Leroy et al. Qui distinguent la ScS cutanée diffuse de la ScS cutanée limitée [101]. La ScS limitée donne des complications viscérales plutôt tardives, essentiellement l'hyper tension artérielle pulmonaire (HTAP) qui survient en général après cinq à dix ans d'évolution. Dans la ScS diffuse existe un risque viscéral précoce survenant habituellement dans les deux à trois premières années de la maladie (crise rénale aiguë principalement). Plus tardivement peuvent apparaître d'autres complications viscérales, essentiellement les atteintes digestives et la fibrose pulmonaire. [102]

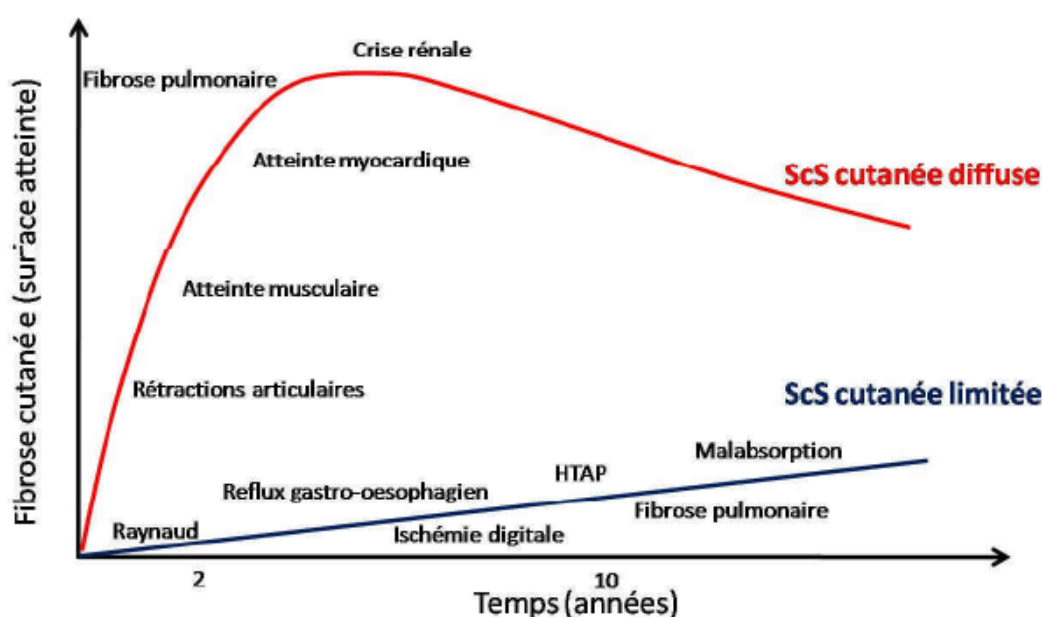


Figure 4: schéma des différentes atteintes d'organes, associées à chacune des formes de ScS [103]

I.6.1. Phénomène de Raynaud

Le phénomène de Raynaud se définit comme une ischémie paroxystique des extrémités. Il s'observe dans 95 % des cas de la ScS précédant l'apparition de la maladie souvent plusieurs années. Il est bilatéral et touche les mains, parfois les pieds, les oreilles, le nez ou la langue. Il est déclenché par l'exposition au froid, le contact avec un objet froid, ou à l'occasion d'émotions intenses. (Figure 5)

Il se caractérise par une «phase syncopale» brutale au cours de laquelle un ou plusieurs doigts deviennent exsangues, froids, blancs et presque insensibles. Cette phase est indispensable au diagnostic. Elle est suivie d'une «phase asphyxique» où les doigts apparaissent cyanosés et deviennent douloureux. La troisième phase, inconstante, ou «phase résolutive ou érythermalgique» correspond à une hyperhémie réactionnelle. En cas de syndrome de Raynaud atypique, la manœuvre d'Allen est utile [104]. Une nécrose ischémique peut se produire, conduisant à une ulcération de la pulpe des doigts chez près de 15 à 25 % des

patients. Ces tissus nécrotiques sont exposés à la gangrène ou à une surinfection [105] pouvant aboutir à l'amputation d'un doigt [106]. (Figure 6)



Figure 5 : Syndrome de Raynaud de la main. [1]



Figure 6 : Patiente sclérodermique. Amputations digitales, nécrose digitale surinfectée. [107]

I.6.2 2 Atteinte cutanée

L'atteinte cutanée au cours de la ScS peut être minime et peu étendue, ou bien particulièrement sévère avec un épaissement diffus des téguments sur une proportion importante de la surface corporelle. Les doigts, les mains et le visage sont en général le siège des premières manifestations. Un œdème et un érythème peuvent précéder l'induration cutanée.

Les manifestations cutanées de la maladie sont le prurit, l'œdème dans les stades précoces de la pathologie, la sclérodactylie, les ulcérations digitales, les télangiectasies et la Calcinose sous dermique.

I.6.2.1. Sclérodactylie

La Sclérodactylie témoigne de l'entrée en maladie. Il s'agit d'une infiltration scléreuse des doigts prenant au départ un aspect boudiné et infiltré, puis apparaît progressivement une rétraction en flexion des doigts [108] (Figure7). Le risque d'ulcération pulpaire est grand. Ces ulcérations laissent une cicatrice cupuliforme dénommée par les anglo-saxonnes Pitting Scare (Figure8).



Figure7 : La sclérodactylie. [1]



Figure8 : Cicatrice cupuliforme de la pulpe. [1]

I.6.2.2. Télangiectasie

Les désordres pigmentaires à type d'hyper- et/ou d'hypo pigmentation surviennent dans 30% des cas sur les territoires affectés par la sclérose cutanée. Lorsqu'elles sont prédominantes et précoces, elles peuvent évoquer à tort un vitiligo.

Les télangiectasies se développent sur les extrémités des mains, le visage et les muqueuses, pouvant aller jusqu'à simuler une angiomatose de Rendu-Osler. Elles sont très fréquentes chez les patients atteints de forme limitée de ScS. [109] (Figure9)



Figure 9 : Télangiectasies au cours du syndrome CREST. [111]

I.6.2.3. Calcinose sous dermique

La calcinose sous dermique est observée dans 20 à 25% des cas. Elle définit le syndrome Thibierge et Weissenbach, mais s'observe dans toutes les formes de ScS. Elle prédomine aux doigts et aux jambes. Elle forme des nodules ou des 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. [109](figure10)



Figure 10 : Calcinoses multiples en regard des tendons extenseurs. [110]

I.6.2.4. Visage sclérodermique

La ScS 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» [110] (Fig. 11).



Figure11 : Faciès sclérodermique. [1]

D'autres signes cutanés peuvent être observés : 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 »). [107]

I.6.3 Atteinte digestive

L'atteinte digestive est fréquente au cours de la ScS, et elle survient chez 75 à 90 % des patients atteints de formes diffuses et limitées de la maladie [112]. Elle survient souvent avant les autres atteintes viscérales telles que rénale, cardiaque ou pulmonaire. L'ensemble du tube digestif est concerné, de l'œsophage jusqu'au rectum. [113] (Tableau2)

C'est la conséquence de la microangiopathie aboutissant à l'ischémie. Il s'y associe un processus fibrotique, l'ensemble amenant à une dysfonction progressive du tube digestif avec atrophie progressive des cellules musculaires lisses. [113] (Tableau3)

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

Atteinte digestive	Prévalence (%)
Œsophage	44-96
Estomac	2-75
Intestin grêle	2-88
Côlon	4-50
Atteinte anorectale	7-95
Foie	1,5-8,8

Tableau 2:Prévalence des atteintes digestives au cours de la sclérodermie systémique. [114]

Symptôme digestive	Prévalence (%)
Reflux gastro-œsophagien	50-80
Dysphagie	50
Douleurs et/ou ballonnement abdominal	20-30
Diarrhée	20
Constipation	30
Incontinence fécale	7-88

Tableau3 : Prévalence des principaux symptômes digestifs au cours de la sclérodermie systémique. [114]

I.6.3.1. Atteinte œsophagienne

L'atteinte œsophagienne est rapportée dans 74 % des cas. Cette atteinte œsophagienne est liée à une hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage. Les signes cliniques sont variés (brûlures sternales, odynophagies, pyrosis, toux) mais le reflux gastro-œsophagien (RGO) et la dysphagie sont les plus fréquents. [115]

Reflux gastro-œsophagien (RGO) est observé chez 50 à 80 % des patients [116, 117,118]. Il favorise l'apparition de complications, telles qu'une œsophagite. Le RGO pourrait augmenter le risque de PID chez les patients atteints de ScS [119, 120, 121, 122,123].

I.6.3.2. Atteinte gastrique

La fréquence de l'atteinte gastrique a été longtemps sous-estimée cours de la ScS, en raison de son caractère longtemps pauci symptomatique, mais celle-ci pourrait atteindre 50 % des cas [124,125, 126, 127]

Les manifestations cliniques sont ainsi liées aux troubles moteurs engendrant un ralentissement de la vidange gastrique ; elles se traduisent essentiellement, d'une part, par un syndrome dyspeptique secondaire à une diminution ou à une disparition du péristaltisme gastrique, et d'autre part, par une intolérance alimentaire [128,129]

Estomac pastèque

L'estomac pastèque (Figure 12) a été rapporté pour la première fois par Jouanolle et al [130,131]. En 1989 au cours de la ScS, elle survient essentiellement chez les patients ayant une forme limitée de la maladie (75 à 100 % des cas) Les signes cliniques sont dominés par une altération de l'état général en rapport avec une anémie ferriprive et une hémorragie digestive (méléna, hématomèse) [125, 130,131]. De fait, Duchini et al ont rapporté que 9 % des hémorragies digestives étaient secondaires à un estomac pastèque dans la ScS. [132]



Figure12 : Aspect endoscopique d'estomac pastèque

I.6.3.3. Atteinte intestinale

La prévalence de l'atteinte de l'intestin grêle dans la ScS est de 2-88%. L'atteinte de l'intestin grêle est responsable de deux complications majeures que sont la malabsorption (10-25 %) et le syndrome pseudo occlusif (2-10 %), pouvant conduire au décès par dénutrition et cachexie. [133]

I.6.3.4. Atteinte colique

La fréquence de l'atteinte colique de la ScS est variable elle est estimée à 4-50%, elle est rarement au premier plan. Le principal signe d'appel clinique traduisant une atteinte colique est une constipation associée à un météorisme abdominal parfois sévère, pouvant aboutir à un syndrome occlusif lié à la formation de volumineux fécalomes. [134]

I.6.3.5. Atteinte anorectale

Les atteintes anorectales présentent chez 7-88 % des patients [128,134].Elle se traduisent, en règle générale, par la survenue d'une incontinence fécale (7-88 % des cas), et plus rarement par un prolapsus rectal [135]. Singh et al ont détecté, chez un patient atteint de ScS ayant des rectorragies, un "rectum pastèque" à la rectoscopie, dont les caractéristiques endoscopiques et histologiques étaient superposables à celles de l'estomac pastèque. [136]

I.6.3.6. Atteinte hépatique

Les manifestations hépatiques demeurent rares au cours de la ScS, leur prévalence étant estimée entre 1,5 et 8,8 % [137,138]. La cirrhose biliaire primitive (CBP) est l'atteinte hépatique la plus fréquemment signalée (50 % des cas) chez les patients atteints de ScS.

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

I.6.3.7. Autres manifestations digestives

De rares auteurs ont relevé que les patients ayant une ScS pourraient avoir des manifestations pancréatiques. Ainsi, Hendel et al ont recensé, dans un travail de dépistage systématique, une insuffisance pancréatique exocrine chez 25 % des patients atteints de ScS. [139]

I.6.3.8. Examens paracliniques

Divers examens complémentaires permettent de dépister l'atteinte digestive au cours de la ScS (Tableau4).

	Tests diagnostic
Œsophage	<ul style="list-style-type: none">• Manométrie œsophagienne : troubles moteurs, bilan initial• Endoscopie : œsophagite, endobrachy oesophage, adénocarcinome Œsophagien
Estomac	<ul style="list-style-type: none">• Endoscopie : estomac pastèque, télangiectasies• Manométrie antrale : gastroparésie
Intestin grêle	<ul style="list-style-type: none">• Radiographie abdominale : pseudo-obstruction intestinale• Manométrie de l'intestin grêle : syndrome de malabsorption, pseudo-obstruction intestinale• Test respiratoire à l'hydrogène : pullulation microbienne• Scanner abdominal : pneumatose kystique intestinale
Côlon	<ul style="list-style-type: none">• Radiographie abdominale : pseudo-obstruction• Temps de transit des marqueurs : constipation• Lavement baryté : pseudo-diverticules à large collet• Coloscopie : rectum pastèque, télangiectasies
Atteinte anorectale	<ul style="list-style-type: none">• Manométrie anorectale : incontinence fécale, perturbations de la défécation

Tableau 4 : Tests diagnostiques des atteintes digestives au cours de la sclérodermie systémique. [115]

I.6.4. Atteinte pulmonaire

L'atteinte pulmonaire touche environ 25 % des sujets ayant une ScS [140]. L'atteinte pulmonaire au cours de la ScS comprend l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et la pneumopathie interstitielle diffuse (PID). La crise rénale sclérodermique (CRS), qui fut dans les années 1980 la première cause de mortalité, a depuis nettement diminué de fréquence grâce à l'avènement des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. En revanche, faute de traitements efficaces à visée pulmonaire, la fréquence des complications pulmonaires est restée stable, expliquant pourquoi les deux complications pulmonaires réunies sont aujourd'hui devenues la première cause de mortalité des patients atteints de ScS. [141]

I.6.4.1. Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)

La PID est définie par un processus inflammatoire diffus d'évolution éventuellement fibrosante qui intéresse l'interstitium pulmonaire et s'associe volontiers à des lésions des voies aériennes inférieures, des alvéoles, et/ou vaisseaux [142]. Au cours de la ScS, elle constitue la manifestation respiratoire la plus fréquente, sa prévalence est difficile à préciser et varie selon les études de 16 à 100 % [143].

La dyspnée d'effort est le symptôme le plus fréquent dont l'aggravation marque un tournant évolutif de l'atteinte pulmonaire. Ce symptôme est néanmoins peu spécifique et peut parfois être d'apparition tardive, traduisant déjà une atteinte pulmonaire importante et étendue de la fibrose pulmonaire [144].

Souvent longtemps asymptomatique, le diagnostic de PID dépend des explorations complémentaires réalisées. [143]. L'examen de référence est la tomодensitométrie (TDM) pulmonaire [145]; la sensibilité de la radiographie thoracique pour évaluer l'extension de l'atteinte interstitielle dans la PID est faible par rapport à la TDM thoracique, surtout dans la phase débutante de la maladie [146]. Les Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), qui sont des examens non invasifs et reproductibles, permettent d'évaluer le retentissement de la ScS sur la fonction respiratoire. Elles peuvent mettre en évidence un trouble ventilatoire restrictif, caractérisé par une diminution de la capacité pulmonaire totale (CPT). Le syndrome restrictif est souvent associé à une diminution de la capacité vitale forcée (CVF) et de la diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) [147].

Il existe d'autres examens utiles pour le diagnostic d'une PID tel que l'analyse cellulaire du liquide de lavage broncho alvéolaire (LBA) et la mesure du monoxyde d'azote (NO) expiré [145]. En effet, la plupart des auteurs ont conclu que l'examen du LBA est plus sensible que le scanner thoracique pour détecter la PID dans la ScS et que les anomalies du LBA pourraient précéder les anomalies radiologiques dans la majorité des cas.

Des études ont mis en évidence une augmentation de la fraction totale du NO expiré (FENO) chez les patients sclérodermiques avec PID [148] et que l'augmentation du FENO était significativement liée à la présence d'une alvéolite active évaluée par l'analyse cellulaire du LBA [149].

I.6.4.2. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

L'HTAP est une complication grave de la ScS, importante à dépister [150]. Elle est définie par l'OMS par l'existence d'une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAP) supérieure à 25 mmHg au repos ou à 30 mmHg à l'effort [151]. HTAP survient aussi bien au cours d'une forme limitée que diffuse, sa prévalence de au cours de la ScS est d'environ 9 % [152].

Il faut distinguer l'HTAP (groupe I de la classification des hypertensions pulmonaires) qui est la conséquence du remodelage vasculaire au sein du réseau artériel pulmonaire, de l'HTAP secondaire à une dysfonction cardiaque gauche (groupe II) ou à une PID (groupe III). Au cours de la ScS, un patient peut présenter une HTAP de type I, II, III ou mixte [153].

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

L'HTAP de la ScS est trois fois sur quatre isolées, une fois sur quatre associées à la fibrose pulmonaire (hypertension pulmonaire associée). La dyspnée est le maître symptôme de l'HTAP, mais malheureusement son diagnostic est évoqué souvent à un stade avancé d'évolution puisque 55 à 75 % des patients sont en classe fonctionnelle NYHA III ou IV au moment du diagnostic [154].

L'HTAP associée à la ScS est de pronostic plus péjoratif que celui de l'HTAP idiopathique [155]. Cependant, il a été montré que la survie est améliorée par la précocité du diagnostic et l'introduction rapide d'un traitement ciblé [156].

Le diagnostic d'HTAP est principalement évoqué à partir d'anomalies échocardiographiques avec une élévation de la vitesse de régurgitation tricuspide supérieure à 3 m/s (ou vitesse de régurgitation tricuspide entre 2,5 m/s et 3 m/s, en présence d'une dyspnée non expliquée par une autre cause évidente) [157] (Figure 13). D'autres anomalies cliniques (syncope, asthénie), biologiques (élévation du NT-pro BNP) [158], électrocardiographiques (déviation axiale droite du QRS, bloc de branche droit) ou ventilatoires (diminution de la DLCO ou augmentation du rapport CVF/DLCO) sont en faveur d'une HTAP. [150]

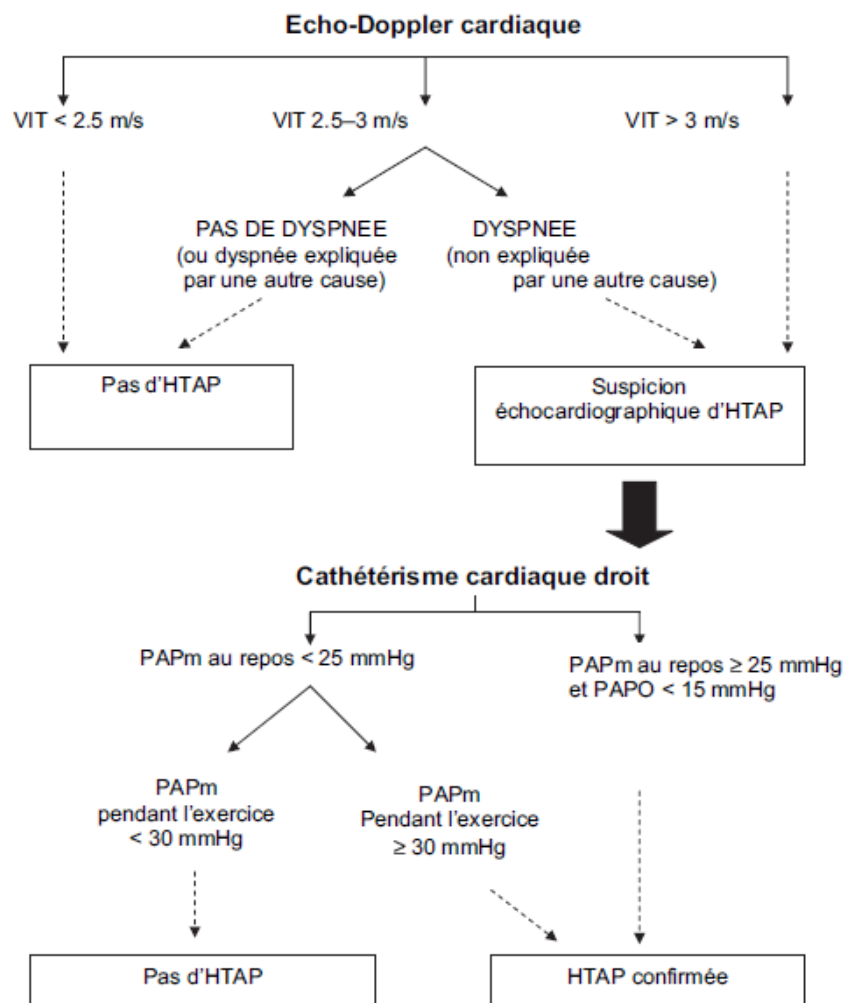


Figure 13: Dépistage échocardiographique d'HTAP et confirmation du diagnostic d'HTAP par cathétérisme cardiaque droit [159].

I.6.5. Atteinte rénale

La crise rénale aiguë sclérodermique est une complication redoutable caractérisée par l'association d'une hypertension artérielle de novo avec insuffisance rénale rapidement progressive liée à une microangiopathie avec ou sans anémie hémolytique [160]. Les ScS diffuses récentes sont plus exposées à ce risque dont le pronostic a été complètement modifié par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). La fréquence de la crise rénale était estimée de 12 à 18 % dans les cohortes américaines avant les années 1970, elle a été récemment estimée à 2 % dans la cohorte EUSTAR. [161]

Le diagnostic de crise rénale aiguë sclérodermique est en général facile devant la survenue d'une hypertension artérielle (HTA) sévère, d'installation brutale, accompagnée de céphalées, de troubles visuels, parfois de convulsions, de défaillance cardiaque, d'épanchement péricardique. Il s'agit d'une HTA maligne avec hémorragie et exsudat au fond de l'œil. On retrouve aussi une hématurie microscopique, une protéinurie. Sur le plan biologique, il existe une insuffisance rénale rapidement évolutive oligurique, une anémie hémolytique avec des schizocytes et une thrombopénie réalisant un tableau de microangiopathie thrombotique [162]. L'HTA est rénine dépendante. Des taux élevés de rénine retrouvés avant, persistent tout au long de la crise rénale [163]. Cependant, environ 10 % des crises rénales sclérodermiques sont normotensives, leur diagnostic est alors plus difficile. [164]

I.6.6. Atteinte cardiaque

À un stade évolué de ScS, le patient peut présenter une insuffisance cardiaque secondaire à l'HTAP, à la fibrose pulmonaire ou à l'HTA d'origine rénale. Cependant, l'atteinte cardiaque spécifique de la ScS est possible [165]. L'atteinte myocardique est fréquente et due à une ischémie chronique par anomalies de la microcirculation myocardique [166], entraînant des lésions de fibrose irréversibles. Des troubles du rythme, ventriculaires ou auriculo-ventriculaires, peuvent être fatals au patient. Des péricardites sont possibles mais rarement symptomatiques, les atteintes valvulaires sont rares. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque est l'examen clé pour faire la distinction entre inflammation et fibrose myocardique [167]

Une évaluation cardiaque standardisée a été proposée pour les patients atteints de ScS qui comprend l'évaluation du risque cardio-vasculaire, un ECG standard à 12 dérivations, un holter rythmique sur 24 heures, un écho doppler cardiaque et un dosage des peptides natriurétiques [168].

I.6.7. Atteinte musculo-squelettique

Dans la cohorte EUSTAR, la fréquence des synovites, des crissements tendineux et des contractions en flexion était respectivement de 16, 11 et 31 % [169]. L'atteinte articulaire était associée à une maladie plus sévère. Les patients ayant une ScS cutanée diffuse avec des crissements tendineux avaient un risque multiplié par un facteur supérieur à 2 de faire une crise rénale, des complications cardiaques et digestives au cours des 5 ans de suivi, et ils avaient un taux de survie à 5 et 10 ans diminué en comparaison avec les patients n'ayant pas d'atteinte tendineuse avec crissements [170].

I.6.8. Autres manifestations

I.6.8.1 Atteinte vésicale

La vessie est perturbée aussi par l'atteinte de la motricité musculaire lisse d'où une instabilité vésicale et une atonie, parfois la sclérodémie rétrécit la vessie donnant une pollakiurie. [171]

I.6.8.2. Atteinte du placenta

Le placenta peut être victime de la vasculopathie sclérodémique et le fœtus peut avoir un retard voire un arrêt de la croissance proportionnel à l'étendue de la ScS. [171]

I.6.8.3. Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques au cours de la ScS sont rares. Les principales décrites dans la littérature sont les atteintes des nerfs crâniens, particulièrement la névralgie du trijumeau. On a décrit aussi des syndromes du canal carpien, des mononévrites multiples, une atteinte dysautonomique, des neuropathies périphériques parfois associées à des cryoglobulinémies. Les atteintes du système nerveux central sont exceptionnelles, habituellement la conséquence de l'HTA liée à l'atteinte rénale. De rares cas de vascularite cérébrale, de calcifications intracérébrales, d'atrophie optique, d'infarctus cérébraux, d'hémorragie sous-arachnoïdienne et d'état convulsif ont été rapportés. D'exceptionnelles atteintes médullaires par mécanisme de compression ou par myélite ont été rapportées. [172]

I.7. AUTOANTICORPS ET ScS

Les AAc décrits au cours de la ScS constituent souvent des outils diagnostiques et pronostiques, en définissant des formes immunocliniques de la maladie [173, 174]. Certains d'entre eux sont spécifiques vis-à-vis des formes cliniques de la ScS, c'est le cas des Ac anti-centromère (ACA), anti-Scl70 ou anti topoisomérase I, anti-ARN-polymérase (ARN Pol), anti-U3-RNP/fibrillarine et anti-Th/To [175, 176]. Les ACA sont le plus souvent associés à la ScS limitée [177]. Les Ac anti-Scl70, anti-ARNPol et anti-U3-RNP/fibrillarine sont des marqueurs des formes diffuses de la ScS [177, 178]. (Figure14)

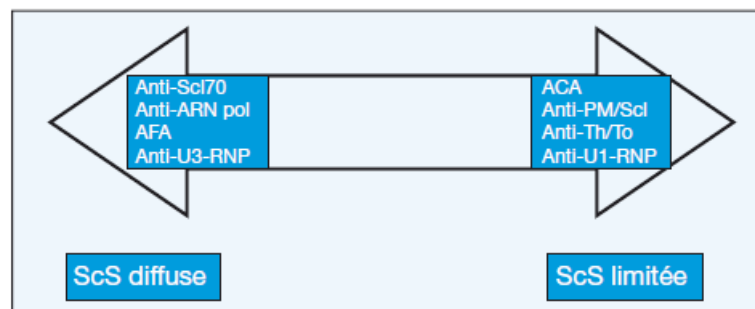


Figure 14 : Auto anticorps et formes cliniques de la ScS [179].

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

D'autres marquent plutôt des formes de ScS chevauchant avec d'autres connectivites comme la polymyosite (PM) et le lupus érythémateux systémique (LES), c'est le cas des Ac anti-PM/Scl et anti-U1-RNP [175, 179].

De nouveaux AAc moins sensibles et moins spécifiques sont rapportés au cours de la ScS, notamment les Ac anti-Ku, anti-B23 et anti-NOR90 [180], de même qu'un groupe hétérogène d'Ac relevant surtout du domaine de la recherche : les Ac anti-fibrilline 1, anti-CE (AECA), anti-annexine V et anticollagène [175, 181]. (Tableau5)

Anticorps Anti-	Spécificité antigénique	Forme clinique	Spécificité clinique	Fréquence globale [Références]
Centromère	CENP-A,B,C (7 kDa, 80 kDa, 140 kDa)	ScS Limitée CREST	Ischémie digitale HTAP	20-30 %
Scl70	ADN- topo-isomérase I	ScS Diffuse	Fibrose pulmonaire Atteinte cardiaque Cancer	30-70 %
ARN Pol	ARN Polymérase I/III (190-120 kDa, 220-145 kDa, 155-138 kDa)	ScS Diffuse	Atteinte cutanée sévère Crise rénale	10-20 %
U3-RNP	Fibrillarine, Mpp10, HU3-55K	ScS Diffuse ScS Limitée	HTAP primaire Atteinte cardiaque Atteinte du muscle squelettique	4-8 %
Th/To-RNP	Complexe ThRNP- 40/To-RNaseP RNP (7-2/MRP RNP/ 8-2 RNP)	ScS Limitée	Atteinte pulmonaire Atteinte intestin grêle	2-5 %
U1-RNP	U1snRNP (ARN et protéines: 70 kDa, A 33kDa, C 22 kDa)	Chevauchement ScS Limitée	ScS /connectivites (LED, SGS)	10-20 %
PM/Scl	Complexe PM/Scl	Chevauchement	ScS-PM	2-3 %
B23	B23	ScS Diffuse ScS Limitée	HTAP Atteinte pulmonaire	Rare
NOR90	Protéine 90 kDa associée à NOR	-	-	Rare
Ku	Protéines DNA binding protein	Chevauchement ScS diffuse	ScS / LED / PM	Rare

ScS : sclérodémie systémique, SGS : syndrome de Gougerot Sjögren, LED : lupus érythémateux disséminé, PM : polymyosite, HTAP : hypertension artérielle pulmonaire.

Tableau5 :Auto-anticorps au cours de la sclérodémie et leur signification clinique [182]

I.7.1. Anticorps anti-centromère (ACA)

La large majorité des Ac anti-centromère (ACA) reconnaît 3 principales protéines centromériques : CENP-A, CENP-B et CENP-C, localisées dans le kinétochore, structure qui lie le centromère du chromosome au fuseau mitotique pendant la division cellulaire et dont le poids moléculaire (PM) apparent est respectivement 17, 80 et 140 kDa [175, 183].

La prévalence des ACA au cours de la ScS est de 20 à 30 %, avec des variations interethniques, elle est d'autant plus élevée que la ScS est limitée [175, 179, 180, 184]. En effet, les ACA peuvent exister dès le début de la maladie au stade du phénomène de Raynaud isolé, auquel cas ils sont prédictifs d'une évolution vers une sclérodémie [175, 184]. L'intérêt majeur de ces Ac pour le clinicien tient à son excellente corrélation avec le syndrome de CREST, forme clinique de la ScS limitée associant calcinose sous-cutanée, phénomène de Raynaud, dysmotilité œsophagienne, sclérodactylie et télangiectasies, et où ils sont retrouvés dans 57 à 82 % des cas [178, 185].

Certains auteurs considèrent l'ACA comme marqueur potentiel de l'atteinte œsophagienne au cours de la ScS [180]. Ils sont cependant parfois retrouvés lors des manifestations vasculaires graves comme l'HTAP ou l'ischémie digitale, et ce sont en effet les formes cutanées limitées avec ACA où le risque de survenue d'HTAP est le plus important [186, 187].

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

De plus, ces AAc ont été décrits dans moins de 5 % des formes de ScS diffuse [175, 179, 180]. Par ailleurs, la littérature rapporte la présence d'ACA chez environ 5 % des patients ayant des connectivites : LES (0 à 5 %), polyarthrite rhumatoïde (PR) (2 à 6 %), syndrome de Gougerot Sjögren avec phénomène de Raynaud (0 à 5 %), mais aussi et à moindre fréquence dans la CBP [185, 188].

I.7.2. Anticorps anti-topoisomérase I ou anti-Sc170

La topoisomérase I est une protéine basique non histone responsable de la relaxation de la structure hélicoïdale de l'ADN pendant sa transcription et sa duplication, elle est également retrouvée dans le nucléole et dans les régions d'organisation du nucléole (NOR) [175]. La cible antigénique des Ac anti-Sc170 correspond à l'ADN topoisomérase qui, sous sa forme native a un PM de 100 kDa avec un produit de dégradation de 70 kDa qui est l'épitope majeur [189, 190].

Les Ac anti-Sc170 font partie des Ac anti-ENA (extractible nuclear antigen) car lors de l'extraction nucléaire, l'ADN topo-I est protéolysée et se retrouve alors dans l'extrait contenant les antigènes (Ag) nucléaires solubles du noyau [189, 191]. Ils sont présents dans 30 à 70 % des ScS diffuses, particulièrement au cours de la PID [186, 189, 192], et également lors de l'atteinte cardiaque [177, 191]. Ils sont exceptionnellement détectés dans les formes de ScS limitée [175, 192]. Il existe en outre une association significative entre le taux d'Ac anti-topo I et le degré d'extension cutanée [187].

La fréquence des Ac anti-Sc170 est significativement plus élevée chez les patients de moins de 50 ans. Leur spécificité pour la ScS est de 98 % par rapport aux autres connectivites et de 99,6 % comparativement à des groupes de sujets sains [185, 191, 192]. Leur sensibilité est de l'ordre de 43 % [180].

L'association des Ac anti-Sc170 avec certains cancers a été évoquée, notamment avec des cancers pulmonaire, mammaire, œsophagien, utérin, ovarien, prostatique, ou rénal et avec certaines hémopathies malignes [175, 189].

I.7.3. Anticorps anti-nucléolaires

Parmi les AAN décrits au cours de la ScS, 15 à 40 % correspondent à des Ac anti-nucléolaires, reconnaissant différentes composantes du nucléole, structure riche en ARN et siège de la synthèse des ribosomes [179, 185].

Trois domaines morphologiques distincts peuvent être définis à l'intérieur du nucléole : un centre fibrillaire ou « core » contenant l'ARN polymérase I et des ribonucléoprotéines telles que les U3-RNP dont la fibrillarine entouré de composants fibrillaires denses puis de composants granulaires contenant le complexe PM/Scl et un Ag appelé Th/To. Les ARN polymérases II et III sont plutôt situés dans le nucléoplasme [189].

I.7.4. Anticorps anti-ARN polymérases

Les ARN polymérases I, II, III sont des complexes enzymatiques formés de nombreuses sous-unités au nombre de 8 à 14, ils permettent la synthèse et la transcription de gènes codant pour

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

les précurseurs de l'ARNr (ribosomal) à partir de l'ADN [180, 193, 194]. Ces ARN polymérase constituent les cibles antigéniques des Ac anti-ARN Pol avec principalement des protéines de l'ordre de 190 et 120 kDa pour le type I, 220 et 145 kDa pour le type II, et 155 et 138 kDa pour le type III [193]. Les Ac anti-ARN Pol I/ II/III sont présents dans 10 à 20 % des ScS avec une fréquence élevée d'atteinte rénale [179, 195]. Ils sont souvent corrélés à plus d'atteinte cardiaque et à moins de fibrose pulmonaire [194, 196]. Leur fréquence varie cependant en fonction des groupes ethniques : ils sont plus rares (moins de 15 % des cas) chez les patients caucasiens italiens que chez les patients caucasiens anglais ou américains [179, 180]. Les Ac précipitant les ARN Pol I et III sont spécifiques de la ScS, définissant des formes diffuses avec atteinte viscérale majeure dominée par le risque de crise rénale [180, 193, 195]. Les Ac anti-ARN Pol II reconnaissent au moins deux épitopes dont un est dû à la phosphorylation d'une sous-unité de 220 kDa. Ils sont moins spécifiques de la ScS où ils peuvent s'associer avec les Ac anti-Sc170 [193]. Ils se retrouvent aussi au cours du LES et du syndrome de chevauchement [176].

I.7.5. Anticorps anti-U3-RNP/fibrillarine

L'Ag cible des Ac anti-fibrillarine (AFA) est une ribonucléoprotéine nucléaire de 34 kDa présente dans le centre fibrillaire dense du nucléole et associée à l'U3-RNP. Le complexe U3-RNP est composé de nombreuses petites ribonucléoprotéines nucléolaires (small nuclear ou sn-RNP) faites de 217 nucléotides d'ARN riches en uridine (Usn-RNP) et de plusieurs protéines dont la fibrillarine impliquée dans la formation de l'ARN ribosomal [194, 197, 198]. Harris a démontré que plus de 80 % de patients avec Ac anti-U3-RNP/fibrillarine développent aussi une immunoréactivité vis-à-vis d'au moins une des autres composantes de U3-RNP, notamment les protéines Mpp10 et hU3-55K [177]. Les AFA sont présents chez environ 4 à 8 % des patients avec ScS, et sont mutuellement exclusifs avec les ACA, les anti-Sc170 et les anti-ARN Pol [175, 179]. Ils sont cependant hautement spécifiques vis-à-vis de la forme diffuse de la ScS, et sont alors souvent associés à des complications viscérales sévères, à une HTAP primitive avec atteinte cardiaque, à l'atteinte du muscle squelettique et digestive basse [175, 177, 179, 180, 179].

Ces Ac ont également été décrits chez des patients avec LES, PR, syndrome de Gougerot Sjögren et phénomène de Raynaud primitif [175, 179].

I.7.6. Anticorps anti-PM/Scl

L'Ag désigné "PM/Scl" est un complexe de 11 à 16 protéines de 20 à 100 kDa présentes dans le composant granulaire du nucléole, suggérant leur rôle dans la synthèse ribosomale [189, 199].

Les Ac anti-PM/Scl reconnaissent majoritairement des protéines de 100 et de 75 kDa, et sont actuellement reconnus comme des AAc dirigés contre 6 autres composants de l'exosome humain, impliqués dans la maturation ribosomale et/ou le transport des ribosomes à savoir hRrp4p, hRrp40p, hRrp41p, hRrp42p, hRrp46p et hCs14p, mais essentiellement les composants hRrp4p et hRrp42p [179, 199]. La fréquence des Ac anti-PM/Scl varie selon l'origine ethnique, et va de 3 % chez des patients caucasiens ayant une ScS et 8 % présentant une PM, jusqu'à leur absence dans une large série japonaise de 275 cas de ScS [179]. Ces Ac

sont corrélés au syndrome de chevauchement PM/ScS chez environ 80 % des patients [177, 179, 185, 194]. Ils sont retrouvés dans seulement 2 à 3 % des cas de ScS, et sont associés à la survenue d'arthrites, d'une myopathie inflammatoire et d'une atteinte cutanée limitée [175, 179].

De rares patients avec des Ac anti-PM/Scl ont une ScS ou une PM isolées [185]. Ils ont par ailleurs été étonnamment retrouvés avec une fréquence élevée chez des enfants présentant une ScS atypique [200].

I.7.7. Anticorps anti-U1-RNP

Les U1-snRNP (small nuclear ribonucleoprotein) sont de petites molécules composées d'ARN nucléaire riche en uridine et de polypeptides associés, ayant un rôle important dans l'excision des ARN pré-messagers. Les Ac anti-U1-RNP reconnaissent des épitopes localisés sur l'ARN, essentiellement sur les polypeptides U1 (70 kDa) le plus spécifique, le polypeptide A (33 kDa) et le polypeptide C (22 kDa) [180, 201]. Habituellement considérés comme des marqueurs sérologiques des CM (90 à 100 % des cas), ces Ac peuvent également être observés dans 10 à 20 % des cas de ScS, a fortiori lorsqu'il s'agit de sclérodémie chevauchant avec le LES [177] ou autre connectivite notamment le syndrome de Sharp [189, 202].

Leur fréquence étant plus importante au cours de la ScS limitée (14 %) que dans la forme diffuse (3 %), ils sont alors étroitement associés à la fibrose pulmonaire et à des manifestations articulaires [180, 201].

I.7.8. Anticorps anti-Th/To RNP

Les Ac anti-Th/To-RNP reconnaissent deux endoribonucléases : la ribonucléoprotéine 7-2/MRP-RNP (Th) et une endoribonucléase cytoplasmique : la P ribonucléase (To ou 8-2/RNP), les deux complexes Th/To partagent une protéine de 40 kDa se rapportant à la molécule Th40 dont le gène codant n'a pu être cloné jusqu'à présent [194, 203]. Avec une prévalence faible, l'Ac anti-Th/To peut coexister avec l'ACA dans le syndrome de CREST et la sclérodémie cutanée limitée [177]. Il est cependant décrit dans quelques cas d'atteinte rénale (5 %), et est plus significativement présent dans l'atteinte pulmonaire (74 %) avec plus de mortalité que l'ACA [177]. Il pourrait être considéré comme un marqueur de la sclérodémie cutanée limitée associée à l'hypothyroïdisme et à l'atteinte de l'intestin grêle [194, 203].

I.7.9. Ac anti-nucléophosmine/B23

La nucléophosmine ou B23 est une phosphoprotéine de 37 kDa associée à l'ARN et localisée de façon abondante au niveau du composant granulaire du nucléole. Elle a de multiples fonctions avec un rôle dans les stades tardifs de l'assemblage des ribosomes et dans leur transport du nucléole au cytoplasme [180, 204]. Elle est également impliquée dans la régulation de la prolifération cellulaire et tumorale [204]. L'Ac anti-B23 est corrélé avec une incidence élevée à l'HTAP et l'atteinte pulmonaire au cours de la ScS, et est fréquemment

associé aux AFA [177, 204]. Il a par ailleurs été rarement décrit dans d'autres MAI notamment au cours de la PR et du LES [204].

I.7.10. Anticorps anti-NOR90

L'Ag « NOR90 », une protéine de 90 kDa considérée comme un facteur de transcription d'un ARNr dénommé hUBF (human upstream binding factor) est localisée dans la région d'organisation du nucléole ou NOR (nucleolar organisator).

Au niveau du site NOR où les nucléoles se reforment après la mitose, on retrouve également l'Ag Scl70, la fibrillarine/U3-RNP et l'ARN Pol I [180, 194]. Retrouvés chez certains malades ayant une ScS, la signification clinique des Ac anti-NOR90 est limitée du fait de leur faible prévalence sauf dans la population espagnole où ils sont fréquemment rapportés, en association à une atteinte pulmonaire [180, 181]. Ils ont également été décrits chez des patients atteints de LES, de PR et de carcinome hépatocellulaire [180].

I.7.11. Anticorps anti-Ku

L'anticorps anti-Ku reconnaît une protéine dimérique de 70/80 kDa de la famille des hélicases, associée à la chromatine nucléaire et appelée également "DNA binding protein" [202]. Il est rare au cours de la ScS et pourrait se voir dans les formes frontières de LES/ScS/myosites, communément appelées syndrome de Sharp [202]. Une étude récente a montré que la cible antigénique de l'Ac anti-Ku est une "DNA binding protein de type B (dbpB)" et que la fréquence de l'Ac anti-dbpB est significativement élevée chez les patients présentant une ScS essentiellement diffuse [177].

I.7.12. Autres autoanticorps

Plusieurs auteurs rapportent la présence en proportion relativement faible d'autoAc non spécifiques de la ScS et corrélés plutôt à d'autres maladies, c'est le cas notamment des Ac anti-histones (AHA), antiphospholipides (aPL) et anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA).

a- Anticorps anti-histones

Habituellement observés dans le lupus induit médicamenteux et le LES, des AHA réagissant principalement avec l'histone H2B ont été décrits au cours de la ScS diffuse [179, 191]. Hesselstrand rapporte, d'une part, une fréquence des AHA estimée à 27-29 % au cours de la ScS associée à une fibrose pulmonaire sévère et, d'autre part, la corrélation de ces Ac à la présence d'une atteinte pulmonaire, cardiaque ou rénale [196].

b- Anticorps anti-phospholipides

Les Ac anti-phospholipides regroupant des Ac anticardioline, anticoagulant lupique et anti- β 2 glycoprotéine- 1 sont souvent corrélés à des phénomènes vasculaires pathologiques [179], ils sont cependant retrouvés dans la ScS avec une fréquence moyenne de 20 à 30 %, mais variant selon les séries, entre 0 et 63 % [179, 205].

c-Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

Les Ac anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) constituent des marqueurs sérologiques de certaines vascularites touchant les artères de petit et moyen calibre, argument anatomopathologique partagé en partie avec la sclérodermie au cours de laquelle les artères de petit calibre et les microvaisseaux sont atteints dès les premières phases de la maladie [206].

Le premier cas d'ANCA a ainsi été décrit par Caramaschi qui rapporte une incidence faible (3,2 %) des Ac anti-PR3 (protéinase 3) dans la ScS [206]. Ho et Reville rapportent également une faible incidence d'ANCA (3 %) dans la ScS sans aucune signification clinique particulière associée [179].

En revanche, Boffa et Rossert rapportent la présence d'ANCA chez des patients présentant une ScS avec une glomérulonéphrite extra-capillaire [207].

I.8. Critères de diagnostic et de classification

I.8.1. Critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology (ACR) 1980

En 1980, des rhumatologues Nord-Américains se sont réunis au sein de l'American College of Rheumatology pour étudier des critères et des classifications concernant les connectivites. Ils ont pu ainsi observer, entre 1973 et 1977, 264 sclérodermies systémiques certaines, 35 probables, 85 syndromes de chevauchement, de nombreux sujets contrôles (lupus, dermatomyosite... et des syndromes de Raynaud isolés) [208]. A partir de ces observations, ils ont défini des critères diagnostiques avec une sensibilité de 97 % et une spécificité de 98 %.(1 critère majeur ou 2 critères mineurs) (Tableau 6).

CRITERE MAJEUR	CRITERES MINEURS
Sclérodermie proximale	Sclérodactylie Cicatrices pulpaies déprimées ou perte de substance digitale Fibrose des bases pulmonaires

Tableau 6 : critères diagnostiques de l'ACR pour la sclérodermie systémique, 1980. [209]

On peut reprocher à ce travail un recrutement inégal quant à la représentation des différentes formes cliniques, avec un plus grand nombre de formes avancées de la maladie, permettant ainsi de diminuer les faux positifs et d'augmenter ainsi la spécificité.

En 2000, Poor moghim décrivait une série de patients présentant une sclérose systémique sans sclérodermie, et ne correspondant pas aux critères de l'ACR [210]. Ils suggèrent l'intérêt de revisiter cette classification et la nécessité d'y ajouter des données concernant la positivité des facteurs antinucléaires et plus particulièrement des anti-centromères. Si on rajoute aux critères de l'ACR les anomalies capillaroscopiques et la positivité des auto-anticorps anti centromères, la sensibilité des critères pour le diagnostic des sclérodermies systémiques limitées passe de 33 % à 92% [211].

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

I.8.2. Classification de Leroy et al en formes limitées et diffuses 1988

En 1988, Leroy et al ont défini les deux principales formes : la ScS cutanée diffuse et la ScS cutanée limitée, qui s'opposent sur le plan cutané, biologique et pronostique [212]. (Tableau7)

	ScS LIMITEE	ScS DIFFUSE
Syndrome de Raynaud	Depuis des années	< 1 an avant signes cutanés
Atteinte cutanée	Acrale, face ou absente	Acrale et proximale
Atteinte viscérale	HTAP tardive, calcinoses, telangiectasies	Pneumopathie interstitielle, insuffisance rénale, atteinte digestive, myocardique...
Autoanticorps	Anti-centromères (70-80%)	Anti-topoisomérase I (30%)
Capillaroscopie	Dilatations capillaires sans zones désertes capillaires	Dilatations et destructions

Tableau 7 : Caractéristiques des sclérodermies systémiques limitées et diffuse selon Leroy et al en 1988. [212]

I.8.3. Classification des formes débutantes de ScS selon Leroy et Medsger 2001

En 2001, Leroy et Medsger corrigent les critères de la ScS en tenant compte des formes limitées (tableau). Ils proposent de distinguer deux sous groupes au sein de la ScS dans les formes précoces : les formes limitées (SCL) et les formes diffuses (SCD). Cette classification est intéressante par son caractère clinico-biologique, puisqu'elle tient compte d'examen complémentaires tels la capillaroscopie et la présence d'AAc spécifiques de la ScS (anti-centromères, anti-Scl70, anti ARN polymérase), la présence d'auto-anticorps anti-fibrillarine, mais également les auto-anticorps anti-Pm-Scl, spécifiques quant à eux d'un syndrome de chevauchement entre ScS et PM. [213]

Sclérodermie Systémique LIMITEE	Sclérodermie systémique DIFFUSE
phénomène de Raynaud + soit des anomalies capillaroscopiques + soit la positivité d'autoanticorps spécifiques de la sclérodermie (anti-centromères, anti-Scl70, anti-RNA polymérase I ou III, anti-fibrillarine, anti-fibrilline, anti-PmScl)	Idem forme limitée + infiltration distale en aval des coudes et des genoux

Tableau 8 : Classification des sclérodermies systémiques précoces selon Leroy et Medsger (2001). [213]

Certains patients, répondant à ces critères, ne développeront jamais de sclérose cutané, répondant alors à la définition de ScS Sine scléroderma.

I.8.3.1. Sclérodermie systémique sine scléroderma [214]

Sa première description était faite par Giordano et al en 1986. La sine scléroderma décrit les patients ayant :

- Phénomène de Raynaud ou atteinte vasculaire périphérique équivalente (cicatrices pulpaire, ulcères pulpaire, nécrose digitale, anomalies capillaroscopiques)
- Autoanticorps positifs
- Au moins une atteinte viscérale : hypotonie œsophagienne distale, atteinte de l'intestin grêle, PID, HTAP, atteinte cardiaque typique, crise rénale sclérodémique.
- Absence d'une autre connectivite individualisée, ou d'une autre affection pouvant être la cause de (1), (2), ou (3)

I.8.3.2. CREST syndrome

Le CREST syndrome (calcinose, Raynaud, atteinte œsophagienne, sclérodactylie, télangiectasie) peut être considéré comme une forme de ScS cutanée limitée. L'intérêt d'individualiser ce syndrome au sein des ScS cutanées limitées est l'objet de débats. [215]

I.8.3.3. La Capillaroscopie péri-unguéele

La Capillaroscopie est un examen non invasif et reproductible, qui permet de suspecter le diagnostic de ScS au stade de syndrome de Raynaud, en révélant des anomalies spécifiques de la pathologie. Le paysage capillaroscopique caractéristique de la ScS est composé de capillaires géants ou mégacapillaires (diamètre supérieur à 50 µm) avec une diminution hétérogène de la densité capillaire et une désorganisation de l'arrangement des boucles de capillaires aboutissant au stade tardif à un désert capillaroscopique. [1]

Les anomalies à la capillaroscopie peuvent être divisées en 3 catégories: un type précoce (quelques mégacapillaires, pas de perte capillaire évidente, distribution capillaire relativement préservée) ; un type actif (mégacapillaires nombreux, microhémorragies capillaires fréquentes, raréfaction capillaire modérée) ; un type tardif (peu de mégacapillaires et peu d'hémorragies, raréfaction capillaire majeure avec zones avasculaires étendues, capillaires ramifiés). Des études ont récemment proposé d'utiliser la capillaroscopie comme marqueur clinique de l'activité et de la sévérité de la maladie, le type le plus sévère étant le dernier [216]. (Figure 16)

Sulli et al. ont démontré qu'il existait une corrélation entre les aspects capillaroscopiques (stade précoce, stade tardif) et les atteintes viscérales. En effet, les patients ayant un aspect capillaroscopique tardif avaient plus d'atteintes viscérales que les patients ayant un aspect capillaroscopique précoce. Plus qu'un outil diagnostique, la capillaroscopie périunguéele est désormais utilisée pour le suivi évolutif de la sclérodermie. [217]

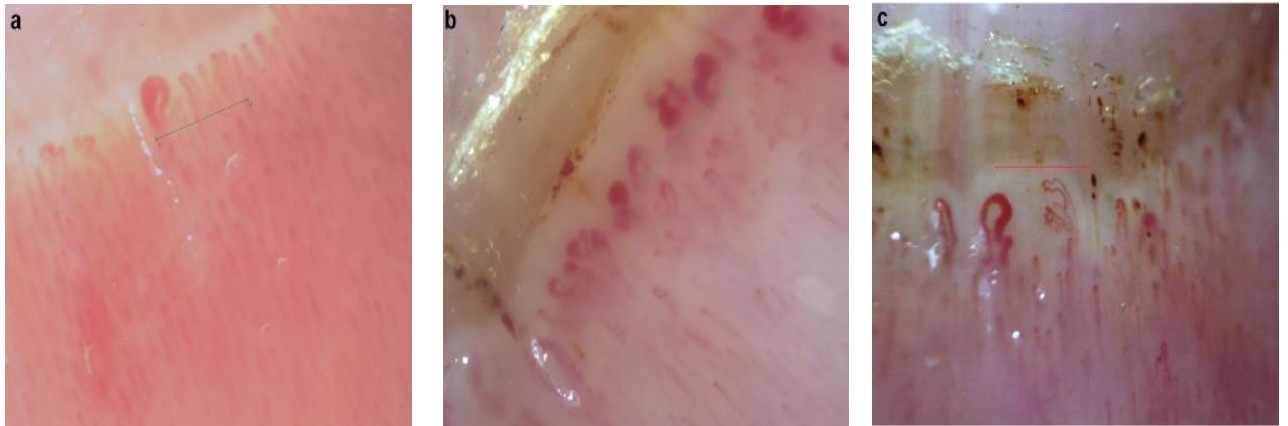


Figure 15 : Paysage sclérodermique (mire de 1 mm de longueur) : stade précoce (a) avec peu de mégacapillaires et absence de diminution importante de la densité capillaire ; stade actif (b) avec nombreux mégacapillaires et hémorragies ; stade tardif (c) avec densité capillaire très diminuée et désorganisation architecturale

I.8.4. Classification des canadiens selon l'extension des lésions cutanées 2002

En 2002, Sénécal propose une classification des sclérodermies systémiques basées sur l'extension de l'atteinte cutanée. Il décrit 4 stades : peau normale (sclérodermie systémique sine scléroderma), atteinte limitée (sclérodactylie), intermédiaire (atteinte des membres et/ou de la face) ou diffuse (atteinte du tronc) [218]

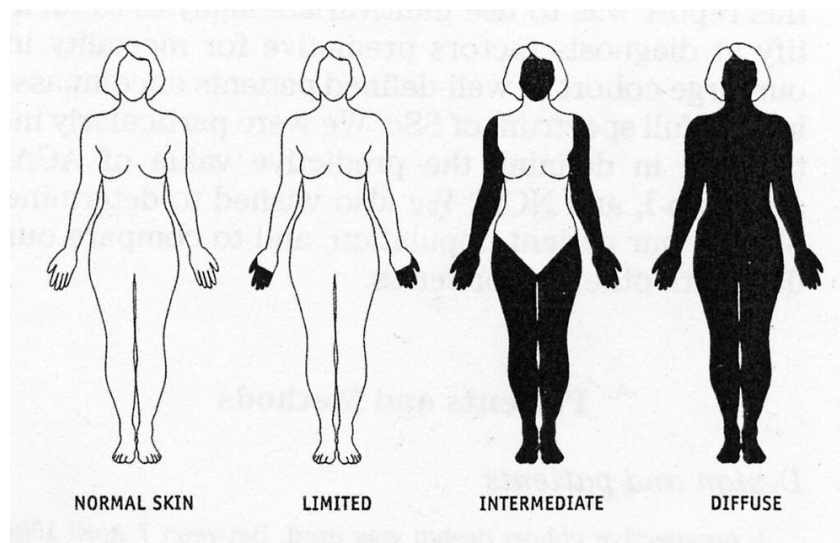


Figure 16: Classification des sclérodermies systémiques selon l'extension cutanée (Senecal 2002). [218]

I.8.5. Critères de classification ACR/EULAR 2013

Afin de pallier au manque de sensibilité des critères de classification ACR 1980, de nouveaux critères de classification ACR/EULAR ont été proposés avec une sensibilité diagnostique de 91 % et une spécificité de 92 % [219].

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

Ces critères peuvent être appliqués à tout patient susceptible d'être inclus dans une étude sur la ScS. Ils ne sont pas applicables aux patients ayant un épaissement cutané épargnant les doigts ou aux patients ayant une pathologie ressemblant à la sclérodermie mais expliquant les manifestations (fibrose sclérosante néphrogénique, morphee généralisée, fasciite à éosinophiles, scléroedème diabéticorum, scléromyxoedème, érythromélgie, porphyrie, lichen scléreux, réaction du greffon contre l'hôte, chéiro-arthropathie diabétique).

Le score total est déterminé en additionnant le score maximum dans chaque catégorie. Les patients ayant un score supérieur ou égal à 9 sont classés comme ayant une ScS définie. [219]

Items	Sous-item(s)	Poids/ score
Épaississement cutané des doigts des deux mains s'étendant jusqu'aux articulations métacarpophalangiennes (critère suffisant)	--	9
Épaississement cutané des doigts (ne compter que le score le plus élevé)	Doigts boudinés	2
	Sclérodactylie (en distalité des articulations métacarpophalangiennes, mais proximale jusqu'aux articulations interphalangiennes)	4
Lésions pulpaire (ne compter que le score le plus élevé)	Ulcères pulpaire	2
	Cicatrices pulpaire déprimées	3
	--	
Télangiectasies		2
	--	
Anomalies capillaroscopiques		2
	Hypertension artérielle pulmonaire	2
Hypertension artérielle pulmonaire et/ou atteinte pulmonaire interstitielle (score maximum 2)	2	2
	Atteinte pulmonaire interstitielle 2	
Phénomène de Raynaud	--	3
Auto-anticorps associés à la ScS (anti-centromères, anti-topo-isomérase I [anti-Scl70], anti-ARN polymérase III ; score maximum 3)	Anti-centromères 3	3
	Anti-topo-isomérase I 3	3
	Anti-ARN polymérase III 3	3

Tableau 9 : Critères de classification ACR/EULAR 2013 pour la ScS. [219].

I.9. Sclérodémie systémique et maladies auto-immunes

I.9.1. Sclérodémie systémique et syndrome de Gougerot-Sjögren

L'association ScS-syndrome de Gougerot-Sjögren est connue. Dans une étude de 133 patients atteints de ScS, 14 % présentaient les critères de l'American-European Consensus Group pour le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren ; il s'agissait dans la majorité des cas de patients présentant une ScS cutanée limitée [220]. Les caractéristiques cliniques et évolutives sont les mêmes que pour un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, et la ScS associée semble peu sévère [221].

I.9.2. Sclérodémie systémique et cirrhose biliaire primitive (CBP)

L'association ScS limitée-CBP fut initialement décrite en 1970 par Murray-Lyon. Cette association est appelée syndrome de Reynolds. Selon les études, environ 4 % à 17 % des patients ayant une CBP seraient atteints de ScS, en particulier de forme limitée. La ScS précède la CBP dans 59 % des cas [222].

I.9.3. Sclérodémie systémique et autres maladies auto-immunes

Dans une étude concernant 118 patients atteints de ScS, 32,2 % des patients présentaient une ou deux maladies auto-immunes associées. Les plus fréquentes étaient une thyroïdite auto-immune (14 %) et un syndrome de Gougerot-Sjögren (8,4 %) [223]. Dans une autre cohorte de 719 patients atteints de ScS, 38 % avaient au minimum une autre maladie auto-immune associée. 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-Sjögren et dans 2 % d'une cirrhose biliaire primitive [224].

I.10. Formes particulières de sclérodémie

I.10.1. Sclérodémie et grossesse

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 [225].

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 sclérodémique 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. [1]

I.10.2. Sclérodémie de l'enfant

La ScS de l'enfant 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 ScS de l'enfant mime celle de l'adulte avec quelques particularités : fréquence d'un syndrome de chevauchement ScS-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. [225,226]

Le traitement de la sclérodémie de l'enfant repose sur les mêmes classes médicamenteuses que chez l'adulte. [1]

I.11. Pronostic

La ScS est la connectivite la plus grave. Le taux standardisé de mortalité a été estimé à 3,5 en comparaison avec des témoins appariés pour l'âge et le sexe dans une méta-analyse [227]. La mortalité n'a pas été modifiée de manière significative au cours des 40 dernières années témoignant par-là de l'insuffisance de nos traitements. Les causes de décès ont été étudiées dans la cohorte EUSTAR qui incluait 5860 patients atteints de ScS en 2010 [228]. Dans 55 % le décès était en rapport avec la ScS et dans 41 % sans rapport avec la ScS. Parmi les décès en rapport avec la ScS, 35 % étaient la conséquence de la fibrose pulmonaire, 26 % étaient attribuables à l'HTAP, 26 % à l'atteinte cardiaque (insuffisance cardiaque ou arythmie) et 4 % à une crise rénale sclérodermique. Les causes de décès non attribuables à la ScS étaient les infections (33 %), les cancers (31 %) et les maladies cardiovasculaires (29 %). Les patients atteints de ScS ont un risque accru de cancer [229]. Néanmoins, le risque absolu est relativement faible. Les patients qui ont des anticorps anti-ARN polymérase III semblent avoir un risque de cancer étroitement associé dans le temps à l'apparition de la ScS, ce qui suggère un phénomène paranéoplasique dans ce sous-groupe de ScS. Chez ces patients, la recherche d'un cancer doit être envisagée [230].

L'espérance de vie des patients a augmenté ces quinze dernières années. Ceci est dû aux progrès réalisés dans la prise en charge spécifique des différentes atteintes viscérales conditionnant le pronostic vital [230]. Le taux de survie à 10 ans est le 80 à 90 % dans la ScS cutanée limitée, et de 60 à 80 % dans la ScS diffuse. [231]

Le challenge actuel est d'identifier les patients sclérodermiques qui sont le plus à risque de progresser et de mourir. Certaines études ont pour but de construire des modèles de prédiction du pronostic permettant de déterminer plus précisément le risque pour chaque patient ce qui va dans le sens d'une médecine personnalisée. Par exemple, il existe un modèle pronostique simple qui utilise cinq paramètres : âge, genre masculin, protéinurie, augmentation de la vitesse de sédimentation et diminution de la DLCO (capacité de diffusion du monoxyde de carbone). Ce modèle a été récemment validé dans la cohorte EUSTAR et permet de prédire la survie à 5 ans après le diagnostic de ScS [232]. Mais la ScS est une maladie très hétérogène, non seulement à son début, mais aussi au cours de son évolution. Il est donc crucial de trouver les facteurs de risque permettant de prédire l'apparition des atteintes sévères d'organe.

I.12. Traitement

Aucun traitement ne peut actuellement guérir la ScS ; 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 ScS est donc toujours difficile. 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 ScS. [1]

I.12.1. Traitements de fond

I.12.1.1. Les corticoïdes

La corticothérapie générale est un traitement adjuvant de l'atteinte pulmonaire de la ScS 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 [233]. Il est recommandé d'y associer systématiquement un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Les corticoïdes à faible dose peuvent être utilisés dans les atteintes articulaires, musculaires inflammatoires et les péricardites. Leur utilisation à long terme est responsable de nombreuses complications [234].

I.12.1.2. Le méthotrexate

Par analogie avec la PR, le méthotrexate est utilisé dans le traitement des arthrites inflammatoires de la ScS avec une préférence pour la voie sous-cutanée du fait de la fréquence des phénomènes de malabsorption digestive. Sur la base de 2 petites études contrôlées contre placebo, qui suggèrent une amélioration du score cutané, sans effet sur l'atteinte pulmonaire, et sur la base de l'opinion d'experts, le méthotrexate est recommandé par l'EULAR et par le groupe EUSTAR dans le traitement des manifestations cutanées précoces de la ScS cutanée diffuse [235].

I.12.1.3. Le cyclophosphamide

Le cyclophosphamide (Endoxan®) 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 1 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 1 an après l'arrêt du traitement) [236]. Cette amélioration n'est cependant plus constatée 2 ans après l'arrêt du cyclophosphamide, posant le problème de l'intérêt d'un traitement relais [237].

I.12.1.4 Le mycophénolate mofetil(MMF)

L'utilisation du MMF est apparue intéressante dans des études observationnelles avec une amélioration des scores cutanés, une plus faible incidence des fibroses pulmonaires, et une survie à 5 ans supérieure chez les patients traités par MMF [238].

I.12.2. Traitements symptomatiques

I.12.2.1. Phénomène de Raynaud et ulcères digitaux

Pour le phénomène de Raynaud comme pour les autres atteintes vasculaires, les traitements visent à favoriser la circulation sanguine dans les petits vaisseaux en agissant par différents mécanismes.

- Inhibiteurs calciques: tel que la **nifédipine** (employée dans le traitement de phénomènes de Raynaud sévères). [1]
- Analogues de la prostacycline: tels que l'**iloprost**, le **treprostinil** ou l'**époprostenol** agissent quant à eux comme vasodilatateurs. L'**iloprost** a montré son efficacité dans le traitement des phénomènes de Raynaud sévères. [234]
- Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine de type II: le **losartan**, un antihypertenseur permettant également une vasodilatation qui est employé dans cette indication. [234]
- Toxine botulinique de type A: Une étude a montré que l'injection périvasculaire de toxine botulinique de type A permettait d'améliorer significativement le syndrome de Raynaud des patients atteints de ScS. [239]

La prévention des UD a été améliorée depuis l'autorisation de mise sur le marché d'un :

- Antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline, le **bosentan**, il permet la diminution des résistances vasculaires pulmonaires et systémiques. [240, 241]
- L'oxygénothérapie hyperbare OHB: Une étude a montré l'efficacité de l'oxygénothérapie hyperbare OHB dans le traitement des ulcères nécrotiques, en particulier chez les patients présentant des ulcères pour lesquels le traitement médical conventionnel est inefficace ou contre-indiqué. [242]
- Le rituximab: De récentes études, notamment l'étude EUSTAR, ont démontré l'efficacité du rituximab sur l'atteinte pulmonaire et la sclérose cutanée. Nous rapportons le cas d'une efficacité prometteuse du rituximab sur les ulcères digitaux réfractaires. Le rituximab pourrait être une option thérapeutique dans le traitement des ulcères digitaux réfractaires de la sclérodermie systémique mais son efficacité reste à confirmer par des études plus larges. [243]

Ces traitements doivent être associés à des mesures préventives, notamment l'arrêt du tabac. Lorsqu'une ulcération survient, il faut s'assurer de l'absence d'infection associée qui nécessitera la prise d'antibiotique. Des pansements gras permettent d'améliorer la cicatrisation, quelques fois une intervention chirurgicale est nécessaire. [234]

I.12.2.2. Atteinte pulmonaire

Hypertension artérielle pulmonaire

Contrairement à l'HTAP associée au LES, le cyclophosphamide et les corticoïdes n'apportent pas de bénéfice dans l'HTAP associée à la ScS [244-245]. Les traitements utilisés sont :

- Analogues de la prostacycline : l'**iloprost**, le **tréprostinil** ou l'**époprosténol**.
- Inhibiteurs de l'endothéline-1 : Trois molécules sont prescrites: le bosentan, le macitentan et l'ambrisentan [x]. Le bosentan est le premier inhibiteur de l'endothéline utilisable par voie orale. Il est utilisé à la posologie de 62,5 mg x 2 par jour, pendant 4 semaines, puis 125 mg x 2 par jour. Ce médicament a une AMM européenne dans l'HTAP idiopathique ou associée à la sclérodermie systémique en classe fonctionnelle III de la NYHA. [246]
- Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 : En stimulant une autre molécule, le guanosine monophosphate cyclique (GMPc), les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 induisent également un relâchement du tonus vasculaire et sont surtout connus du fait de leur utilisation dans le traitement des dysfonctions érectiles. Le **sildénafil** et le **tadalafil** s'administrent tout deux par voie orale au cours de la prise en charge de l'HTAP.[234]
- L'oxygénothérapie est nécessaire en cas d'hypoxie inférieure à 60 mmHg. [1]
- Les diurétiques doivent être prescrits en cas de signes d'insuffisance cardiaque droite. [1]
- La transplantation bi-ou cardio-pulmonaire constitue l'alternative thérapeutique ultime chez les patients ne présentant pas de contre-indication. [234]

Pneumopathie interstitielle diffuse

En plus du traitement immunosuppresseur, la pneumopathie interstitielle diffuse peut nécessiter l'utilisation d'**oxygène**. Par ailleurs, l'augmentation des pressions dans les artères pulmonaires peut être améliorée par l'utilisation de traitement relaxant les parois artérielles et favorisant la circulation sanguine. [234]

I.12.2.3. Atteinte digestive

Le traitement du reflux gastro-œsophagien est symptomatique, on utilise une classe de médicaments diminuant l'acidité gastrique largement disponibles :

- les inhibiteurs de pompe à protons (**oméprazole**, **pantoprazole**, **ésoméprazole**, **lansoprazole**, **rabéprazole**).
- On peut y associer un prokinétique (**domperidone**, **métopimazine**, **métoclopramide**).[1]

I.12.2.4. Crise rénale sclérodermique (CRS)

Le traitement de la CRS repose sur l'utilisation d'un traitement antihypertenseur ; les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : Ils bloquent l'action d'un mécanisme hormonal qui augmente la pression artérielle et peut à terme endommager le rein. Dans cette classe, le **captopril** reste le chef de file mais d'autres IEC peuvent être prescrits à une dose progressivement croissante jusqu'à une dose maximale en 48 heures comme l'**énalapril**, le **perindopril** ou le **fosinopril**. [247]

I.12.2.5. Atteinte articulaire

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) 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 méthotrexate. 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. [1]

I.12.2.6. Atteinte musculo-squelettique

La prise en charge des douleurs des patients sclérodermiques repose surtout sur la prise d'antalgiques comme le **paracétamol** ou le **tramadol**.

En cas de myopathie inflammatoire prouvée, l'utilisation de **corticoïdes** et d'**immunosuppresseurs** est nécessaire. Cependant il ne faudra pas prescrire une dose de prednisone à plus de 15 mg/jour. Dans tous les cas, il est indispensable d'adjoindre à ces traitements des mesures physiques (rééducation fonctionnelle). [234]

I.12.3. Autogreffe de cellules souches

Dans un récent essai contrôlé randomisé, l'autogreffe de cellules souches non myéloablatives a permis d'améliorer la survie sans évènements à long terme et la survie globale chez des patients ayant une ScS cutanée diffuse en comparaison avec le CPM [64]. Mais ces résultats sont altérés par une forte mortalité liée au traitement (associée à l'atteinte cardio-pulmonaire ; 10 %) et un taux de rechute élevé (22 %), ce qui souligne l'importance de la sélection des patients [248].

I.12.4. Effets indésirables

Le traitement de la ScS a pour objectif de limiter l'action du système immunitaire. En conséquence, les malades sont plus à risques d'infections microbiennes : bactéries, virus, champignons. Il est donc nécessaire de consulter en cas de fièvre ou de signes d'infection en cours de traitement immunosuppresseurs. La tenue d'un carnet vaccinal à jour ainsi que des vaccinations complémentaires sont également conseillés aux patients afin de prévenir des infections fréquentes et potentiellement graves comme le pneumocoque, la grippe et *Hæmophilus influenzae*.

Les corticoïdes ont d'autres effets secondaires gênants : prise poids, œdèmes, ostéoporose, lésions cutanées (vergetures, taches rouges appelées purpura), risque d'apparition d'un diabète et d'une cataracte. Il faut donc réduire la dose de corticoïdes, limiter la durée du

traitement, adapter le régime alimentaire et prescrire de la vitamine D pour assurer la solidité de l'os. En outre, le traitement corticoïde ne doit pas être interrompu brutalement. Il est donc indispensable pour un malade sous corticoïdes d'être suivi par son médecin de façon rapprochée.

Les autres traitements immunosuppresseurs ont d'autres effets indésirables comme le cyclophosphamide qui peut augmenter le risque de stérilité secondaire chez les jeunes femmes.

D'une manière générale, beaucoup de ces traitements ne sont pas utilisables pendant la grossesse. [234]

I.12.5. Mesures préventives

Les mesures préventives que le malade peut prendre pour limiter les complications de la ScS sont indispensables. Le patient doit être informé sur sa maladie et éduqué de façon à connaître les situations à éviter.

- Tout d'abord l'arrêt du tabac est indispensable car il aggrave le phénomène de Raynaud, augmente le risque d'ulcération et d'ischémie digitale, précipite l'évolution vers une fibrose pulmonaire et entretient le reflux gastro-œsophagien.
- La peau étant sèche et fragile, il est recommandé d'appliquer des crèmes hydratantes de type **hydrocolloïdes** pour la réhydrater mais aussi de surveiller régulièrement l'apparition de plaies.
- Afin de limiter les accès de Raynaud il faut se protéger du froid et de l'humidité, porter des gants en soie sous les gants de laine ou en polaire, bien isoler ses pieds et porter des vêtements chauds, en protégeant le cou et la tête. Il faut aussi proscrire certains médicaments favorisant les accès de Raynaud comme les bêtabloquants (même en collyre), les collutoires ou les anti-migraineux.
- Pour éviter l'apparition d'ulcères digitaux il faut éviter les activités s'accompagnant d'un risque de blessure ou de coupure des extrémités, observer une bonne hygiène cutanée et unguéale, et assurer la protection et l'hydratation des doigts.
- Le reflux gastro-œsophagien peut être mieux contrôlé par l'application de mesures simples : fractionnement des repas, limiter les prises alimentaires dans les trois heures précédant le coucher, surélever la tête du lit.
- La prise en charge des douleurs chroniques peut être améliorée par des méthodes physiques : massage, séances de relaxation et surtout en limitant les contraintes exercées sur les articulations et les tendons (perte de poids, limiter le port de charge lourde). Une information par un kinésithérapeute sur les gestes à éviter est nécessaire.
- Enfin, pour préserver une bonne capacité respiratoire, la poursuite d'une activité physique douce et régulière est importante. [234, 249]

OBJECTIES

Objectif principale

Evaluer l'intérêt des autos anticorps dans le diagnostic et le pronostic de la sclérodermie systémique.

Objectifs secondaires

- Déterminer la fréquence des deux AAc principaux (ACA et Scl-70) au cours des différentes atteintes.
- Décrire les caractéristiques épidémiologique, clinique et biologique des patients atteints d'une ScS.
- Comparer les caractéristiques clinico-biologiques entre les deux formes de la ScS limitée et diffuse.

II.MATERIEL

ET

METHODES

II.1. Matériel

II.1.1. Matériel biologique

III.1.1.1. Population d'étude

Il s'agit d'une étude analytique cas-témoins rétrospective, réalisée sur 60 sujets recrutés au niveau de l'unité d'immunologie au CHU Hassiba Ben Bouali, durant la période allant du 01/12/2016 au 01/07/2017, comprenant :

- 30 patients atteints d'une ScS avérée.
- 30 sujets témoins sains.

II.1.1.2. Caractéristiques démographiques de la population étudiée

1-Patients

Critères d'inclusion

Chaque patient atteint d'une ScS, chez lequel le diagnostic de la ScS a été retenu sur la base des critères ACR/EULAR 2013.

Au total on a eu 30 patients atteints de ScS issus des différents services (Rhumatologie, Médecine Interne). Trois patients avaient un âge strictement inférieur à 30 ans (10%), 22 (73%) avaient un âge entre 30 et 50 ans et 5 (17%) avaient un âge supérieur à 50 ans. (Tableau 10)

Tranche d'âge (ans)	Homme	Femme	Total
[20 ; 30[01	02	03
[30 ; 40[01	11	12
[40 ; 50[00	10	10
[50 ; 60[00	01	01
[60 ; 70[01	02	03
[70 ; 80[00	01	01

Tableau 10: Répartition des 30 patients selon l'âge.

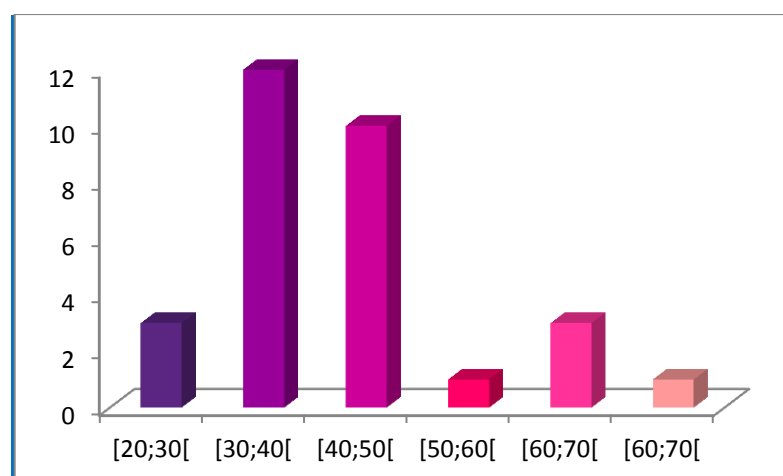


Figure 17: Répartition des 30 patients selon l'âge

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

Cette population est caractérisée par une prédominance féminine avec un sexe ratio de 1H/9. (Figure 18)

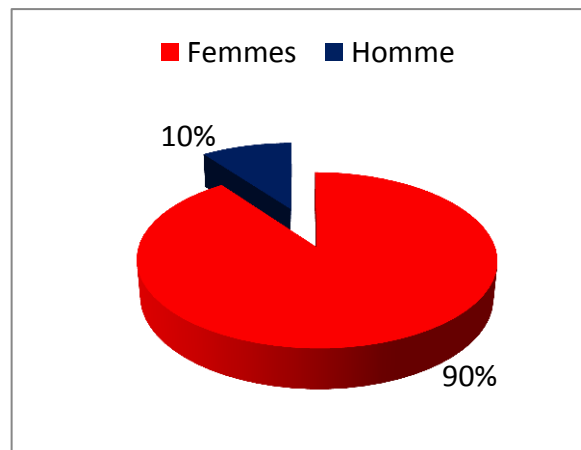


Figure18 : Répartition des patients selon le sexe

L'âge moyen de notre série de patient était de 41 +/-11.43 ans avec des valeurs extrêmes de 29 et 71 ans. (Figure 19)

2-Témoins

Il s'agit des sujets sains indemnes de toute pathologie auto-immune et inflammatoire. Cette population est répartie en 25 sujets féminins et 5 sujets masculins dont l'âge moyen est de 25,24+/-7,86

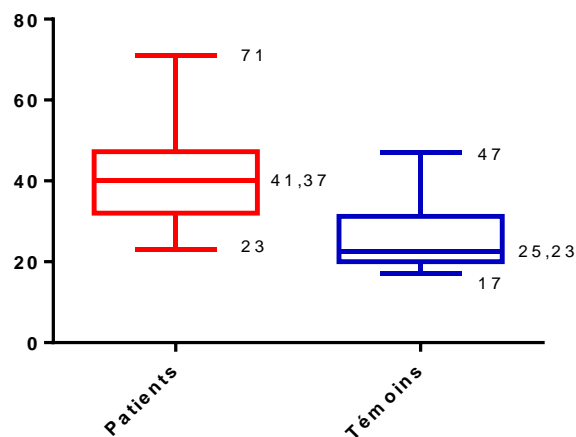


Figure19 : Répartition des sujets selon l'âge.

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

II.1.2. Matériel non biologique

II.1.2.1. Fiche de renseignement

Propre à chaque malade, elle permet de rapporter les informations recueillis durant le questionnaire. (Annexe1)

II.1.2.2. Tubes de prélèvement

Les patients ont bénéficiés d'un prélèvement sanguin sur tube sec sur lequel on mentionne le nom, prénom et la date du prélèvement. Les tubes sont numérotés puis centrifugés.

II.1.2.3. Automates

- Microscope à fluorescence « JENAMED 2 ». (Annexe 2)
- Lecteur ELISA. (Annexe 2)
- Centrifugeuse « jouan CR 3i multifunction» (Annexe 2)
- Bain marie. (Annexe 2)
- Micropipettes : 5µl, 10 µl, 100 µl, 500 µl, 1000 µl. (Annexe 2)
- Congélateur « Juan ». (Annexe 2)
- Agitateur magnétique. (Annexe 2)

II.1.2.4 Consommables

Embouts, gants, compresse, eau distillée, tubes sec, papiers absorbants, portoir, récipients, chambre humide, cuve à coloration, lamelles couvre-objets de 24 x 60 mm. (Annexe3)

II.1.2.5 Réactifs

- **Coffret Kallestad TM Hep-2 Cell Line Substrate.** (Annexe 3)
 1. Lames de substrat HEp-2 ; 12 puits/lame.
 2. Sérum contrôle Positif donnant un aspect homogène. A diluer selon les consignes, il contient 0,1% d'azide de sodium.
 3. Sérum contrôle Négatif, universellement négatif pour tous les AAc. Il est fourni prédilué et contient 0,1% d'azide de sodium.
 4. Conjugué FITC, antisérum conjugué à la fluorescéine dirigé contre les Ig humaines. Il est fourni prédilué et contient 0,1% d'acide de sodium.
 5. Milieu de Montage.
 6. Tampon PBS. Poudre à dissoudre dans l'eau distillée.
 7. Contre-colorant au bleu d'Evans. Il contient 0,1% d'acide de sodium.
 8. Bandelettes de papier buvard
- **Coffret QUANTA Lite ENA 6 ELISA.** (Annexe 3)
 1. ENA 6 Plaque à microplaquette ELISA (12-1 x 8 puits), avec support
 2. Contrôle négatif ELISA pré-dilué de 1,2 ml
 3. 2mL prédilué ENA 6 ELISA Low Positive
 4. 2mL prédilué ENA 6 ELISA High Positive
 5. Diluant à échantillon de 50 ml HRP

6. Concentré de lavage HRL de 25 ml, concentré 40x
7. 10 ml de conjugué IgG HRP (chèvre), IgG anti-humaine
8. 10 ml de Chromoge TMB
9. 10ml HRP Stop Solution 0,344M d'acide sulfurique

➤ **Coffret QUANTA Lite ENA Profile EIA.** (Annexe 3)

1. Plaque de microtitration ELISA revêtue purifié d'antigènes ENA
2. Seuil profil ELISA ENA pré-dilué, 1 flacon de 1,6 ml de sérum humain, dans du tampon avec du stabilisateur.
3. Contrôle positif profil ENA pré-dilué, 1 flacon de 1,6 ml de sérum humain, dans du tampon avec du stabilisateur.
4. Diluant d'échantillons type III, teinté en jaune, 1 flacon de 50 ml contenant du tampon, du Tween 20, des stabilisateurs de protéines et des conservateurs
5. Tampon de lavage HRP concentré 40X – tampon Tris salin avec du Tween 20, teinté de rouge, 1 flacon de 25 ml.
6. Conjugué HRP ENA profil IgG, 1 flacon, teinté en bleu, dans du tampon avec des stabilisateurs de protéines et des conservateurs, de 10 ml
7. TMB Chromogène, avec stabilisateurs, 1 flacon de 10 ml
8. Solution d'arrêt HRP, acide sulfurique 0,344M, non teinté, 1 flacon de 10 ml

➤ **Coffret QUANTA Lite ANA ELISA**

1. Plaque ELISA au microtitration de polystyrène revêtue d'un antigène nucléaire et cytoplasmique (12-1 x 8 puits), avec
2. Contrôle négatif ELISA, 1 flacon de tampon contenant un conservateur et un sérum humain sans anticorps contre Antigènes nucléaires et cytoplasmiques, prédilués, 1,2 ml
3. ANA ELISA Low Positive, 1 flacon de tampon contenant des conservateurs et des anticorps sériques humains contre le nucléaire et antigènes cytoplasmiques, prédilués, 1,2 ml.
4. ANA ELISA High Positive, 1 flacon de tampon contenant des conservateurs et des anticorps sériques humains contre le nucléaire et Antigènes cytoplasmiques, prédilués, 1,2 ml
5. Diluant à échantillon ANA, 1 solution de sérum physiologique tamponnée au Tris contenant du flacon, Tween 20, stabilisants de protéines et conservateur, 50 ml
6. HRP Wash Concentrate, 1 flacon de concentré 40x - rouge coloré contenant du Tris-tampon de solution saline et Tween 20, 25 ml.
Reportez-vous à la section Méthodes pour les instructions de dilution.

II.2 Méthodes

Dans les MAI systémiques comme la ScS, les auto-Ac sont dirigés contre des constituants cellulaires très variés du noyau, du cytoplasme et des membranes cellulaires ; certains d'entre eux sont utilisés comme éléments de diagnostic de certaines MAI [250].

Les techniques disponibles pour le dépistage et l'identification de ces AAc sont :

II.2.1. L'immunofluorescence indirecte (IFI)

L'immunofluorescence est une technique permettant de visualiser par fluorescence un complexe antigène particulaire-anticorps [251].

II.2.1.1. Principe :

L'immunofluorescence consiste à visualiser un complexe Ag-Ac à l'aide d'une Ig conjuguée à un fluorochrome, comme l'isothiocyanate de fluorescéine, qui se fixe sur l'Ig sans en modifier les caractères immunologiques.

On parlera d'immunofluorescence directe lorsque l'antigène, incubé avec l'anticorps fluorescent, forme un complexe antigène- anticorps fluorescent. [251]

Ag + Ac conjugué fluorescent □□lavage □**complexe Ag-Ac fluorescent**

On parlera d'immunofluorescence indirecte lorsque l'anticorps fluorescent n'est pas spécifique de l'antigène mais d'une immunoglobuline anti-antigène

Ainsi utilise-t-on des anticorps lapin (ou de chèvre) fluorescents spécifiques des IgG ou IgM humaines.

Ag + Ac spécifique non fluorescent □□lavage □□**complexe Ag-Ac + conjugué fluorescent (AC anti-Ag spécifique)** □lavage □□**complexe ternaire fluorescent**

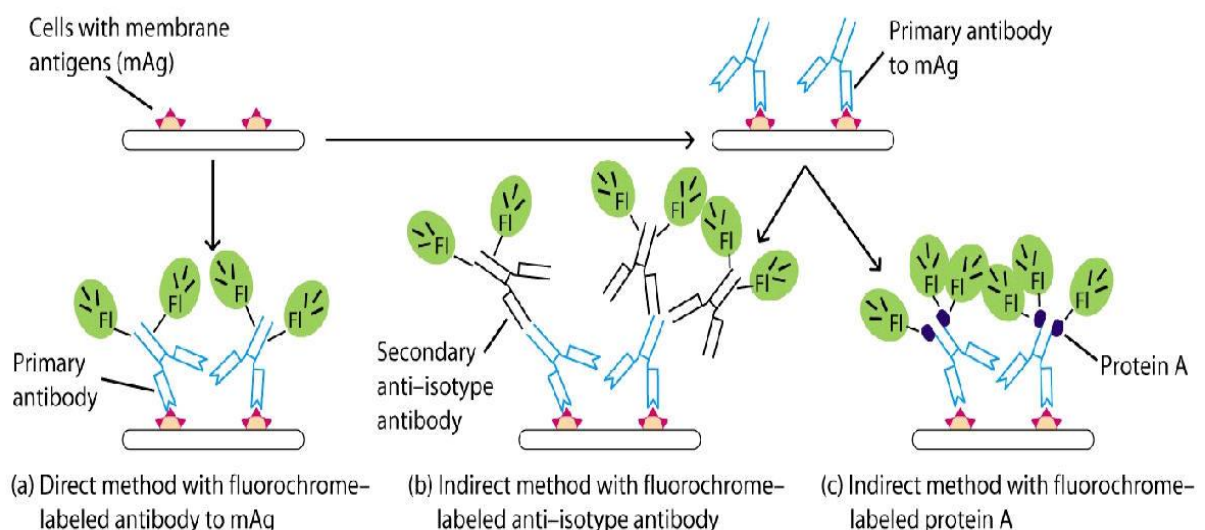


Figure 20 : principe de l'IFI. [251]

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

II.2.1.2. L'immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules Hep-2

Au cours du ScS, L'IFI utilise des cellules tumorales humaines HEp-2 qui sont incubées avec le sérum des patients.

Les lames sont ensuite étudiées en microscopie à fluorescence et l'on définit des images de fluorescence, par exemple une fluorescence nucléaire homogène ou mouchetée, une fluorescence des mitochondries ou des centromères.

II.2.1.3. Recherche des ANA :

a-Protocol

Les contrôles positifs et négatifs doivent être déposés lors de chaque série.

1. Milieu de montage : Sortir le milieu de montage du réfrigérateur pour qu'il atteigne la température ambiante (18-28°C) avant d'être utilisé.

2. Diluer le PBS concentré. Diluer le PBS dans de l'eau distillée (1 volume de PBS pour 39 volumes d'eau) et mélanger. Ne diluer que le volume nécessaire à la manipulation. Le PBS est utilisé pour diluer les échantillons et comme tampon de lavage.

3. Dilution des échantillons.

Pour le dépistage : diluer les échantillons au 1/40 (mettre 25µL de sérum dans 975µL de PBS dilué).

Pour la titration : faire une gamme de dilution du sérum en PBS (1/80, 1/160, 1/320, 1/640, etc.) Ex: Prendre 500µL de la dilution au 1/40 et ajouter 500µL de PBS pour obtenir une dilution au 1/80. Continuer les dilutions en cascade pour obtenir les dilutions suivantes.

4. Lames. Les ramener à température ambiante (18-28°C) pendant 30 minutes avant de les sortir de leur emballage. Les marquer puis les déposer dans la chambre humide avant le dépôt des contrôles positifs et négatifs (1 goutte) dans les puits 1, 2 et 3 respectivement. Déposer 25mL d'échantillons dilués dans les autres puits.

5. Incubation des lames. Incuber les lames pendant 30 minutes en chambre humide ambiante (18-28°C). (Des feuilles d'essuie-tout imbibées d'eau maintiendront le degré d'humidité nécessaire.)

6. Lavage. Sortir les lames de la chambre humide et les rincer rapidement à l'aide d'une pissette contenant le tampon PBS. Placez les lames dans une cuvette de Coplin contenant du PBS dilué ou sur un portoir immergé dans du PBS pendant 5 minutes maximum.

7. Conjugué fluorescent. Eliminer l'excès de PBS. Remettre les lames en chambre humide et couvrir immédiatement chaque puits avec une goutte de conjugué fluorescent. Ne pas laisser les puits à l'air pendant plus de 15s.

8. Incubation des lames. Incuber les lames pendant 30 minutes en chambre humide à température ambiante (18-28°C). Recouvrir la chambre humide de papier pour éviter l'exposition à la lumière.

9. Lavage. Procéder comme dans la section 6. Il est possible d'ajouter 2 à 3 gouttes de Bleu d'Evans à 1% pour 100mL de PBS. Ceci permettra une contre coloration.

10. Montage des lames. Sortir les lames une à une du PBS. Sécher rapidement le pourtour des puits puis déposer une goutte de milieu de montage dans chaque puits. Déposer la lamelle en

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

évitant la formation de bulles d'air. Ne pas essayer d'éliminer les bulles d'air éventuellement apparues. Essuyer l'excès de milieu de montage.

11. Lecture des lames. La lecture se fait à l'aide d'un microscope fluorescent le plus rapidement possible. Cependant il est possible de les stocker une semaine à 2-8°C sans affecter l'intensité de la fluorescence.



Figure21 : cellule Hep2

B Interprétation des résultats [252]

Réaction négative.

Un échantillon est considéré négatif si le marquage nucléaire est équivalent ou inférieur à celui obtenu avec le contrôle négatif.

Réaction positive.

Un échantillon est considéré positif lorsque le marquage nucléaire est supérieur à celui du contrôle négatif et que l'aspect est clairement visible sur la plupart des cellules HEP-2.

Les différents aspects observés dépendent du type et de la quantité des auto-anticorps présents dans l'échantillon. Les aspects suivants peuvent être observés :

A. HOMOGÈNE (DIFFUS).

Le noyau se colore uniformément de façon homogène. Dans les cellules mitotiques, la coloration intense des chromosomes prend l'aspect d'une masse de forme irrégulière. Cette combinaison d'aspects indique la présence d'auto-anticorps anti-ADNn, antihistones ou anti-DNP. (Figure)

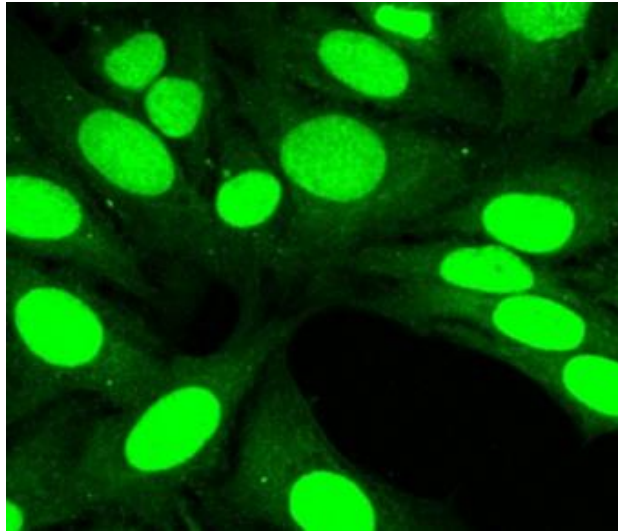


Figure22 : aspect homogène

B. PÉRIPHÉRIQUE (BORD). Le noyau se colore principalement à sa périphérie. Dans les cellules mitotiques, les chromosomes peuvent se colorer sous forme de masse irrégulière avec des bords externes à coloration plus intense. Cette combinaison d'aspects indique la présence d'autoanticorps anti-ADNn ou de complexes ADN-histone. Si les chromosomes des cellules mitotiques sont négatifs, l'aspect du bord nucléaire peut indiquer la présence d'auto-anticorps dirigés contre la membrane nucléaire (14).

C. MOUCHETÉ.

Les aspects mouchetés indiquent la présence d'auto-anticorps antiantigènes Sm, RNP, Scl-70, SSA, SSB ou contre d'autres antigènes non définis. (Figure)

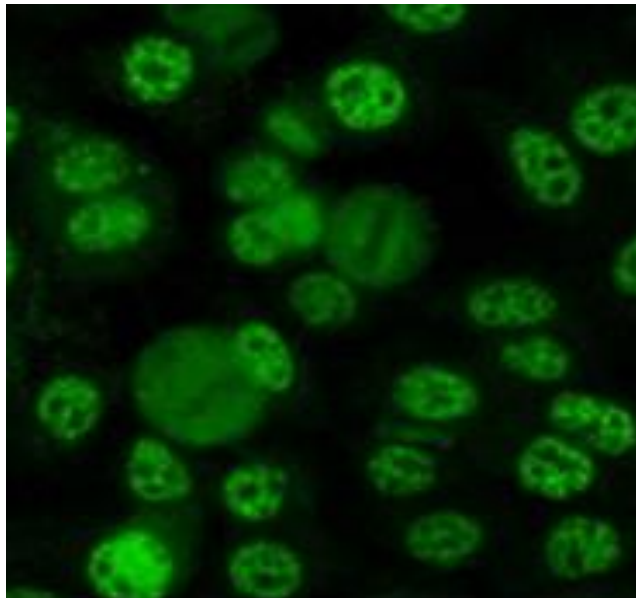


Figure23 : aspect moucheté

D.CENTROMERIQUE :

Points de fluorescence de taille moyenne uniforme répartis dans tout le noyau avec des bords nucléaires indistincts.

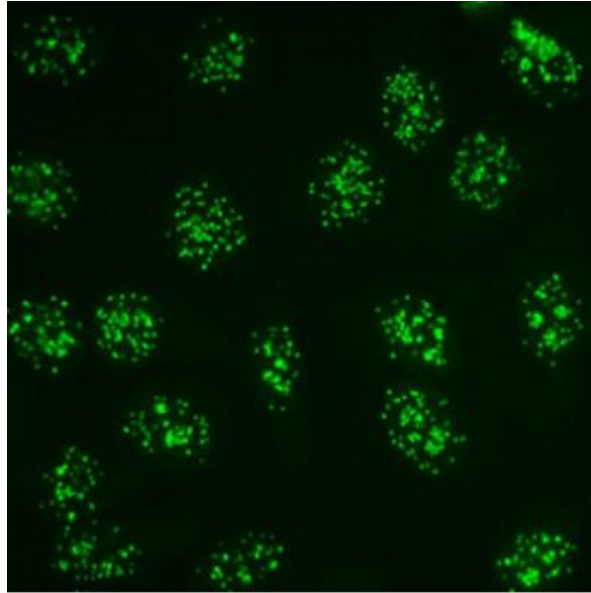


Figure24 : aspect centromérique

D. NUCLÉOLAIRE.

Coloration homogène intense des nucléoles souvent associée à une fluorescence homogène diffuse du reste du noyau.

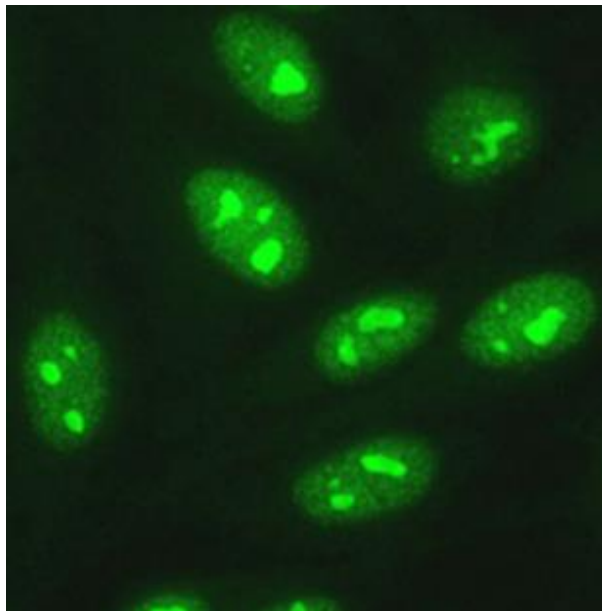


Figure 25: aspect nucléolaire

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

On peut observer des réactions de coloration cytoplasmique qui suggèrent la présence d'autoanticorps anti-mitochondries (AMA), anti-muscles lisses (ASMA) ou autres. Ces réactivités doivent être vérifiées et titrées sur des substrats tels qu'estomac/rein de souris si le rapport des résultats doit être présentés.

I. Si l'échantillon est positif pour un auto-anticorps à la dilution de dépistage, déterminer le titre par dilutions successives de l'échantillon et recommencer le test avec ces dilutions. Le titre d'autoanticorps est la dilution la plus élevée démontrant une fluorescence spécifique du substrat de +1.

II. Si du contre-colorant au bleu d'Evans est utilisé, les cellules apparaîtront rouge-orange et doivent être évaluées pour la présence ou l'absence d'une fluorescence spécifique vert-jaune.

II.2.1.4. Avantages [253,254]

- Possibilité de réaliser des marquages multiples sur un même échantillon de cellules.
- Rapidité, facilité d'utilisation et une bonne fiabilité.
- De plus en immunofluorescence indirecte, on a une augmentation de l'intensité lumineuse, car il y a plusieurs sites de fixation sur les anticorps primaires, ce qui permet d'avoir plusieurs anticorps secondaires fixés dessus.

II.2.1.5. Inconvénients [253,254]

- possibilité de réaction faussement positive ou faussement négative ;
- l'appréciation subjective du degré de fluorescence et le phénomène de photo-blanchiment.

Pour pallier ces inconvénients, il existe plusieurs techniques. Tout d'abord, réaliser un témoin négatif pour l'immunofluorescence indirecte, c'est-à-dire ne mettre que les anticorps secondaires (marqués) en contact avec l'échantillon à analyser. Après une étape de lavage, si le témoin négatif est bon, il ne doit pas avoir de fluorescence émise, car les anticorps secondaires n'ont pas pu se fixer, et ils sont donc partis après l'étape de lavage.

II.2.2. ELISA

L'ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) est une technique de dosage immunologique qui permet de quantifier les concentrations de diverses molécules présentes notamment dans les liquides biologiques. [255]

II.2.2.1. Principe

L'antigène est purifié et fixé dans les puits d'une plaque de microtitration en polystyrène dans des conditions qui préservent son état natif. Les contrôles prêt-à-l'emploi et les sérums de patients dilués sont ajoutés dans différents puits. Une étape d'incubation permet la liaison entre les Ac présents dans le sérum et l'antigène immobilisé dans les puits. Les molécules non liées aux Ag sont éliminées par lavage. Un conjugué enzymatique anti-IgG humaine est alors ajouté dans chaque puits pour révéler les auto-Ac du patient. Après une étape d'incubation, le conjugué non fixé est éliminé par lavage. L'activité enzymatique résiduelle est quantifiée

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

grâce à l'addition d'un substrat chromogène suivie d'une étape de mesure de l'intensité de la coloration ainsi développée. Après avoir arrêté la production enzymatique de produit coloré, la présence ou l'absence d'auto-Ac sera déterminée en comparant la densité optique de l'échantillon à celle d'une courbe d'étalonnage à 5 points (Figure N°18) [256].

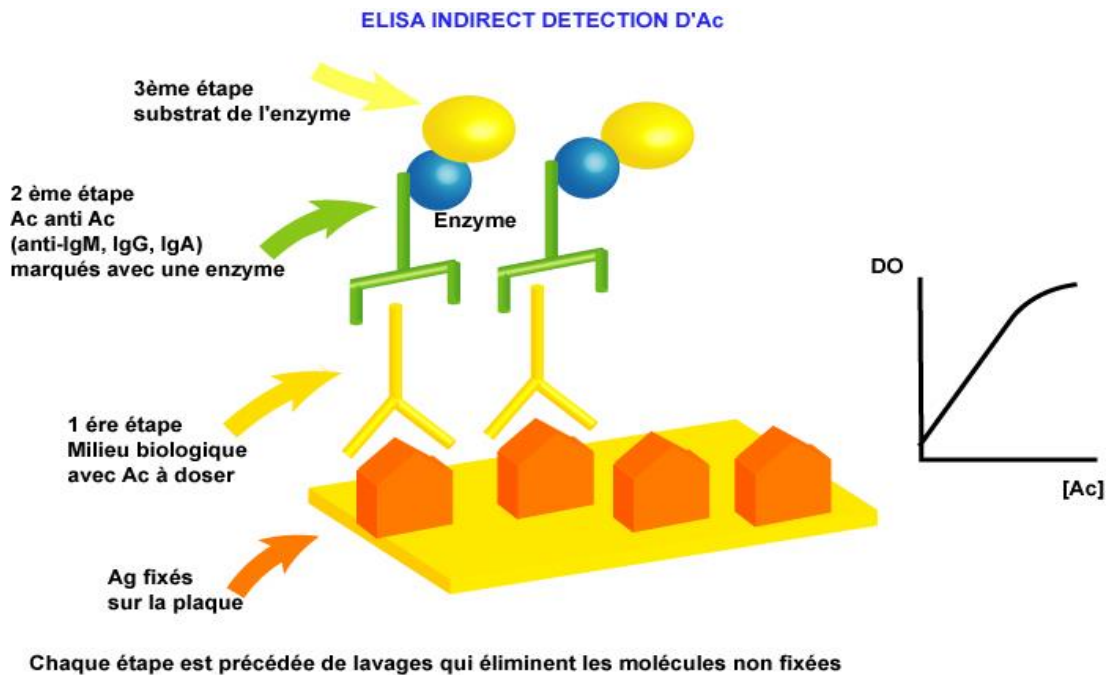


Figure 26 : principe d'ELISA.

II.2.1.2. Applications

1/ Le dépistage qualitatif in-vitro des autoanticorps spécifiques IgG dirigés contre les antigènes nucléaires extractibles (ENA) : SSA/Ro (60 et 52kD), SSB/La, Sm, Sm/RNP, Scl-70 et Jo-1 dans le sérum humain.

2/screening pour les AAN.

3/la détection semi-quantitative de Sm, RNP, SS-A (60kDa et 52kDa), SS-B, Scl-70 et Jo-1 anticorps dans le sérum humain.

II.2.1.3. Mode opératoire :

Porter tous les réactifs et les échantillons à température (20-26°C) avant les utiliser. Placer le nombre nécessaire de micro puits ou de barrettes sur le portoir. Remettre immédiatement les barrettes non utilisées dans la pochette en aluminium avec le dessiccant, fermer hermétiquement pour éviter toute condensation de vapeur d'eau.

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

1. Distribuer 100 μ l des 5 Calibrants, des échantillons de patients dilués, des contrôles négatifs et positif ELISA dans les puits. NOTE: Les contrôles ELISA négatifs et positif sont prédilués et prêts à l'emploi. La valeur et les limites de validité du contrôle positif ELISA sont indiquées sur l'étiquette du flacon. Si le contrôle positif n'est pas compris dans ces limites, le test devra être recommencé.
2. Recouvrir les barrettes et laisser incuber pendant 30 minutes à température ambiante. Le temps d'incubation commence après l'ajout du dernier échantillon.
3. Lavage: aspirer le contenu de tous les puits. Ajouter 200-300 μ l de tampon dilué dans tous les puits et l'aspirer ensuite complètement. Répéter cette opération deux fois supplémentaires pour un total de trois lavages. Après le dernier lavage, retourner la plaque en la tapotant sur du papier absorbant, pour enlever tout liquide de lavage résiduel. Pour l'aspiration, maintenir la même séquence que celle utilisée lors de la distribution des échantillons.
4. Distribuer 100 μ l de conjugué dans chaque puits. Le conjugué doit être prélevé du flacon dans des conditions aseptiques. Prélever en une seule fois la quantité de conjugué nécessaire à la réalisation de la série. Pour éviter le risque de contamination .ne jamais remettre le reste du conjugué non utilisé dans le flacon. Recouvrir les barrettes et incuber pendant 30 minutes à température ambiante, comme décrit à l'étape 3.
5. Lavage: Répéter la procédure décrite à l'étape 4.
6. Distribuer 100 μ l de chromogène TMB dans chaque puits et laisser incuber à l'obscurité 30 minutes à température ambiante.
7. Ajouter 100 μ l de solution d'arrêt HRP dans chaque puits. Maintenir la même séquence et le même timing lors de l'addition de la solution d'arrêt que ceux utilisés lors de la distribution du chromogène TMB. Tapoter délicatement les plaques pour bien mélanger le contenu des puits.
8. Lire la densité optique (DO) de chaque puits à 450nm dans l'heure qui suit l'arrêt de la réaction. Pour une lecture bichromatique, la longueur d'onde de référence peut être 620nm.

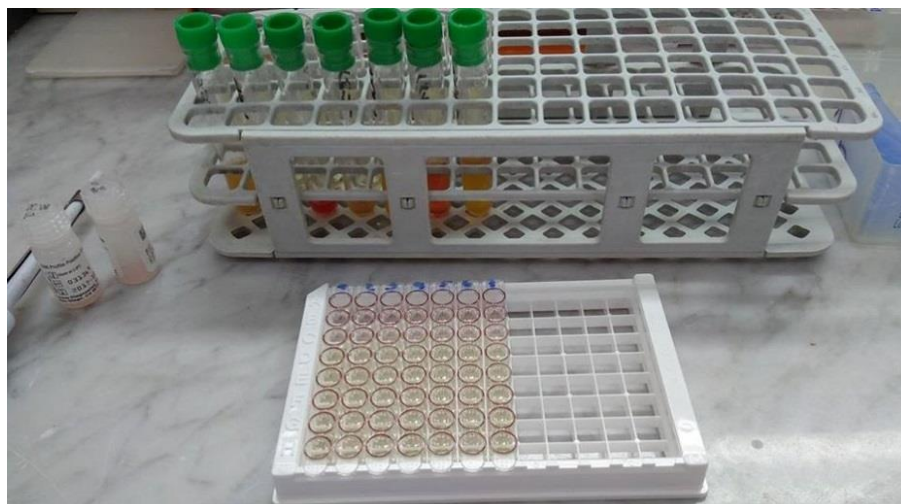


Figure 27 : plaque ELISA

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

II.2.1.4. Calcul et Interprétation des résultats [257]

La réactivité de chaque échantillon est calculée en divisant la DO moyenne de l'échantillon par la DO moyenne du contrôle faible et multiplier le résultat obtenu par la valeur(en UI/ml) affectée au contrôle faible. La valeur assignée au contrôle faible est indiquée sur son flacon.

$$\text{Valeur de l'échantillon} = \frac{\text{DO de l'échantillon}}{\text{(Unité) DO du contrôle faible (Unité)}} \times \text{valeur du contrôle faible}$$

L'ELISA est une technique très sensible et peut de ce fait détecter de très faibles différences chez les patients. Chaque laboratoire doit établir sa valeur seuil en fonction du recrutement des patients, de ses procédés, contrôles et équipements.

1. Un résultat positif indique la présence d'anticorps recherchés
2. Un résultat négatif indique qu'il n'y a pas d'anticorps recherché ou que le niveau de ces anticorps se trouve en dessous de la limite de détection de ce test.
3. Il est suggéré que le laboratoire rend les résultats avec la remarque suivante: « Les résultats indiqués ont été obtenus avec le test ELISA « marque du kit ». Les valeurs de l'anticorps obtenues avec d'autres tests du commerce sur le même sérum ne sont pas équivalentes. Le taux d'anticorps trouvé n'est pas corrélé à une titration en point final. »

II.2.1.5. Avantages [258]

- Méthode simple à la portée de tous les laboratoires et peu onéreuse.
- Technique rapide et sensible

II.2.1.6. Inconvénients [259]

- La limite de détection est moins bonne que la technique RIA.
- La réaction enzymatique rend cette technique dépendante de la température, du pH et de l'éclairement.
- Peu spécifique pour l'auto-anticorps anti-ADNdb

III.RESULTATS ET DISCUSSION

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III.1. Résultats

III.1.1. Profil sérologique (FAN)

Les FAN sont revenus positifs chez la majorité de nos patients comparé à nos témoins avec une différence significative des fréquences (83,3% chez les patients Vs 0 % chez les témoins, $p < 0.0001$ et $OR = 282,8$). (Tableau 11) (Figure 28)

	FAN +	FAN -
Patients	83,3 % (25)	16,7 % (5)
Témoins	0 % (0)	100 % (30)
P	<0.0001	<0.0001
OR	282,8	282,8

Tableau 11: la fréquence des FAN chez les deux catégories

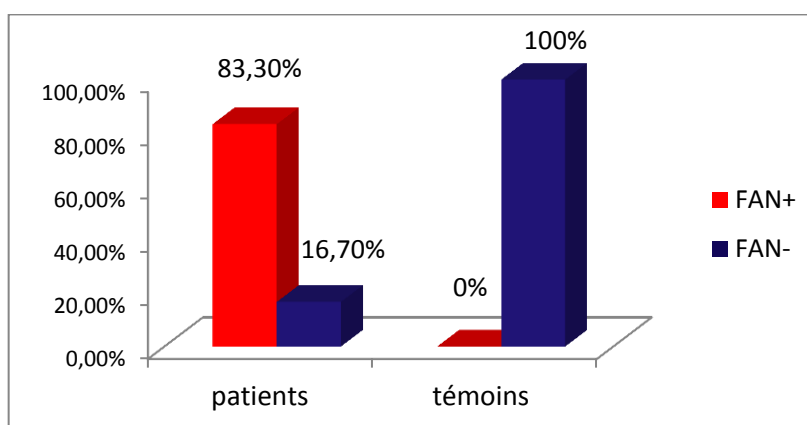


Figure 28: la fréquence des FAN retrouvée chez les patients et les témoins.

Dans notre série, la sensibilité de la positivité des FAN par l'IFI était de 100% et la spécificité était de 86%. (Tableau 12)

Sensibilité	100%
Spécificité	86%
Valeur prédictive positive	83%
Valeur prédictive négative	100%

Tableau12 : Sensibilité et spécificité de l'IFI.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III.1.2. Caractéristiques immuno-cliniques des patients

a. Toutes formes cliniques confondues

Sur le plan clinique ;

Le phénomène de Raynaud était présent chez la majorité de nos patients (97%). Les autres atteintes sont classées en ordre décroissant dans le tableau ci-dessous ; atteinte articulaire (76%), dyspnée (57%), atteinte œsophagienne (57%), atteinte pulmonaire (40%), atteinte cardiaque (23%) et en dernier l'atteinte rénale (7%). (Tableau 13)

Atteintes Cliniques	Fréquence % n=30
Phénomène de Raynaud	97% (29)
Atteinte Articulaire	76% (23)
Dyspnée	57% (17)
Atteinte œsophagienne	57% (17)
Atteinte pulmonaire	40% (12)
Atteinte cardiaque	23% (07)
Atteinte rénale	07% (02)

Tableau 23 : Fréquence des manifestations cliniques au cours de la ScS.

Sur le plan immunologique ;

Les anticorps anti-Scl-70 ont été notés chez 15 patients (50%), les ACA ont été retrouvés chez 8 patients (27%), on a noté les Ac anti-SSA chez 5 patients (17%) et les Ac anti SSB chez 2 patients (07%). Les Ac anti-U1RNP, anti-Sm, anti-nucléolaire et anti mitochondrial ont été retrouvés avec une fréquence de 3%. (Tableau 14)

AAc	Fréquence % n=30
Scl-70	50% (15)
ACA	27% (8)
SSA	17% (5)
SSB	07% (2)
U1RNP	03% (1)
Sm	03% (1)
Anti-nucléolaire	03% (1)
Anti-mitochondrial	03% (1)

Tableau 14 : Fréquence des AAc chez nos patients.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

b. Selon la forme de la ScS :

Sur 30 patients, 21 ont été atteints de ScS Cutanée Diffuse (SCD) soit 70% de SCD, et 9 ont été atteints de ScS Cutanée Limitée (SCL) soit 30% de SCL.

Il n'existe pas une différence d'âge entre les 2 groupes de patients (Figure 29), et aucun homme n'était atteints de SCL alors que 3 étaient atteints de SCD avec un sexe ratio de 1H/6.

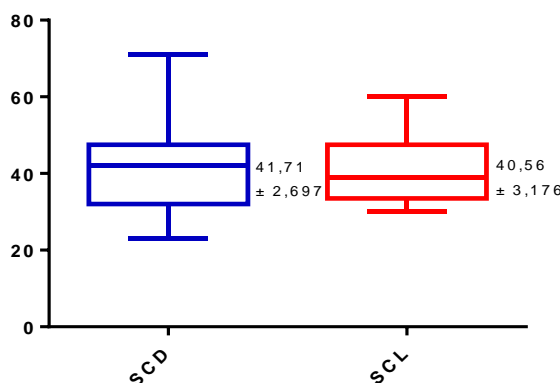


Figure29 : Moyenne d'âge dans les 2 formes de ScS.

Sur le plan clinique ;

il n'existait pas une différence significative entre les deux formes pour la majorité des atteintes ; le phénomène de Raynaud reste le signe majeur pour les 2 formes (95% pour la SCD Vs 100% pour la SCL), l'atteinte articulaire (80% pour la SCD Vs 67% pour la SCL), l'atteinte œsophagienne (57% pour la SCD Vs 55% pour la SCL), l'atteinte cardiaque (33% pour la SCD Vs 0% pour la SCL) et pour l'atteinte rénale (0% dans la SCD Vs 22% dans la SCL), on a signalé une différence de fréquence quoique cette différence n'était pas significative sur le plan statistique.

Il existait une différence significative des fréquences dans l'atteinte pulmonaire entre les deux formes (57% dans la SCD Vs 0% dans la SCL, $P=0,0028$ et $OR=31,67$).

Pour la dyspnée, on a noté une différence significative des fréquences entre les deux formes (Dyspnée : 71% dans la SCD Vs 22% dans la SCL, $P=0,0196$ et $OR= 8,750$).

Sur le plan immunologique ;

Nous avons noté une différence très significative des fréquences des ACA (5% pour SCD Vs 78% pour SCL, $P=0,0001$ et $OR= 1/0,0143$) et des Ac anti-Scl-70 (71% pour SCD vs 11% pour SCL, $P=0,0043$ et $OR=20$) entre les deux formes.

Il n'existait pas une différence significative des fréquences des autres AAc entre les 2 formes ; SSA (14% dans SCD Vs 22% dans SCL), SSB(10% dans SCD Vs 0% dans SCL), U1RNP(5% dans SCD Vs 0% dans SCL), Sm (5% dans SCD Vs 0% dans SCL), anti-nucléolaire(5% dans SCD Vs 0% dans SCL) et l'anti-mitochondrial(0% dans SCD Vs 11% dans SCL). (Tableau 15)

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

	ScS Cutanée Diffuse (SCD) n=21 (70%)	ScS Cutanée Limitée (SCL) n=9 (30%)	P	OR
Moyenne d'âge	41,71 ± 2,697	40,56 ± 3,176	0,8042	/
Sexe	1H/ 6	0H/ 1	/	/
Phénomène de Raynaud	95%	100%	1,0000	/
Atteinte Articulaire	80%	67%	0,6402	/
Dyspnée	71%	22%	0,0196	8,750
Atteinte pulmonaire	57%	0%	0,0028	31,67
Atteinte œsophagienne	57%	55%	1	/
Atteinte cardiaque	33%	0%	0,0621	/
Atteinte rénale	0%	22%	0,0828	/
FAN	81%	89%	1	/
Scl-70	71%	11%	0,0043	20
Anti-centromère	5%	78%	0,0001	0,0143
SSA	14%	22%	0,6220	/
SSB	10%	0%	1	/
U1RNP	5%	0%	1	/
Sm	5%	0%	1	/
Anti-nucléolaire	5%	0%	1	/
Anti-mitochondrial	0%	11%	0,3000	/

Tableau15 : Répartition des caractéristiques immuno-cliniques selon les formes de la ScS.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III.1.3. Répartition des AAc anti Scl-70 et anti-centromère selon les manifestations cliniques

Il n'existait pas une différence significative entre les fréquences des AAc Scl-70 et ACA retrouvés au cours des atteintes cliniques ; Phénomène de Raynaud (Scl-70 100% Vs ACA 100%), atteinte articulaire (Scl-70 80% Vs ACA 75%), dyspnée (60% Scl-70 Vs ACA 38%) et atteinte œsophagienne (Scl-70 47% Vs ACA 63%).

On a noté une différence de fréquence entre ACA et l'Ac anti-Scl-70 dans l'atteinte pulmonaire (Scl-70 47% Vs ACA 0%), l'atteinte cardiaque (Scl-70 27% Vs ACA 0%) et l'atteinte rénale (Scl-70 0% Vs ACA 25%), quoique cette différence n'était pas significative sur le plan statistique.

Les ACA étaient absents dans l'atteinte pulmonaire et l'atteinte cardiaque alors que les Ac anti-Scl70 étaient absents dans l'atteinte rénale. (Tableau 16)

Manifestation clinique	Scl-70 n=15	ACA n=8	P
Phénomène de Raynaud	100% (15)	100% (8)	1.0000
Atteinte Articulaire	80% (12)	75% (6)	1,0000
Dyspnée	60% (9)	38% (3)	0,4003
Atteinte pulmonaire	47% (7)	0%	0,0520
Atteinte œsophagienne	47% (7)	63% (5)	0,6668
Atteinte cardiaque	27% (4)	0%	0,2569
Atteinte rénale	0%	25 (2)	0,1107

Tableau16 : Répartition des AAc anti Scl-70 et anti-centromère selon les manifestations cliniques.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III.2. Discussion :

La ScS, comme toute MAI, touche avec prédilection les femmes. Des facteurs hormonaux, d'éventuels évènements liés à la grossesse et des facteurs spécifique au sexe féminin ont été incriminés afin d'expliquer cette susceptibilité. L'influence des hormones sexuelles et de la parité avait déjà été suggérée dans d'autres études, mais avec des résultats assez contradictoires [260,261].

Il existe une prédominance féminine nette dans toutes les séries [262, 263, 264]. Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature. (Tableau 17)

Etudes	Sexe ratio	Références
Anna-Maria et al Norway 1999-2009 269 patients	1H / 3,8	[262]
C. Vincent et al	1H/8	[263]
D. Maureen et al 1989-1991 Détroit (Etats-Unis) 186 patients	1H/5,41	[264]
Notre étude	1H/9	

Tableau17 : sexe ratio au cours de la ScS

Dans la littérature, La ScS souvent débute entre l'âge de 40 et 50 ans [, mais le début est plus précoce pour les femmes (entre 30 et 50 ans) [6]. Nos résultats sont conformes à la littérature.

L'âge moyen chez nos patients était de 41,37 ans, nos résultats apparaissent similaires aux données des autres études [262, 264,265]. (Tableau 18)

Etudes	Moyenne d'âge	Références
Anna-Maria et al Norway 1999-2009 269 patients	47 ans	[262]
D. Maureen et al 1989-1991 Détroit (Etats-Unis) 186 patients	41,0 ans	[264]
Z. Aydi et al Tunisie 2000-2014 65 patients	46,8 ans	[265]
Notre étude	41,37	

Tableau18 : Moyenne d'âge au cours de la ScS

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

La ScS est une connectivite caractérisée par l'apparition d'AAc spécifiques dirigés contre les constituants cellulaires très variés du noyau, du cytoplasme et des membranes cellulaires. Les deux anticorps les plus fréquents sont les ACA et les anticorps anti-topoisomérase-I (ATI). D'autres anticorps associés à la sclérodémie et ses associations cliniques ont été décrits. [266,267]

La prévalence des AAN au cours de la ScS, toutes formes cliniques confondues, est de 45 à 95 % [268, 269,270]. Celle de notre étude (83,3 %) demeure comparable aux autres séries. (Tableau 19)

En comparant nos résultats de la positivité des différents AAc avec les résultats des autres études, aucune concordance n'était notée.

Cette discordance serait probablement due à la taille d'échantillonnage relativement faible.

Etudes	FAN	ACA	ScI-70	UIRNP	Nucléolaire	Références
Série INH Maroc 2006 n=272	59%	3,7%	8,4%	4,4%	/	[271]
Niertert USA Population afro- américaine 2006 n=64	95,9%	4,1%	39,1%	21,6%	/	[272]
A.Lo Monaco et al Italie 2007	/	71%	24%	/	12%	[273]
Notre Etude n=30	83,3%	27%	50%	3%	3%	

Tableau 19: la fréquence des AAc au cours de la ScS

La ScS est caractérisée par un tableau clinique très polymorphe avec une atteinte multi-viscérale touchant le tube digestif, les poumons, les reins, le myocarde.

- Dans la littérature, le phénomène de Raynaud est présent dans 95% des cas de ScS et peut précéder l'ensemble des autres manifestations cliniques de plusieurs années. [274] Dans notre étude le pourcentage global du phénomène de Raynaud était de 97%, ce qui apparaît convenable avec la littérature.
- D'après Baron et al. 1982 [275], plus de 50 % des malades (46 à 97 %) développent une symptomatologie articulaire au cours de leur maladie. Nos résultats (76%) sont concordants avec cette étude.
- Selon Al-Adhadh RN et Al-Sayed TA. 2001(n=75) [276], 57,4% des patients avaient une dyspnée ce qui est comparable à nos résultats (57%).
- D'après A.Lo Monaco et al. 2007(n=118) [273], 75,4% des patients avaient une atteinte œsophagienne. La discordance entre la littérature et les résultats de notre étude

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

- (57%) serait probablement due au nombre faible des patients inclus dans notre étude, mais comme dans la littérature la fréquence est assez importante.
- Selon Sharma VK et al. 2006 (100 patients) [277.], 6% des patients présentaient une atteinte rénale. Nos résultats (7%) sont proches à ces derniers. et ceci s'explique par l'introduction des IEC dans la ScS.
- Dans la littérature, la prévalence de l'atteinte pulmonaire varie entre 23 et 60% des patients sclérodermiques [278, 279, 280]. Selon notre étude, la prévalence est de 40 % donc voisine.

Selon la classification de Leroy et Méduser, établie en 2001, la ScS se repartit en deux principales formes : la ScS cutanée diffuse (SCD) et la ScS cutanée limitée (SCL). [213] Cette classification tient compte du profil immunologique des patients. Les Ac anticentromère, les antitopoisomérase I, les antifibrillarines, les anti-PM-Scl, et les anti-ARN-polymérase I et III sont considérés comme particulièrement associés à la ScS. Alors que les anticorps anticentromère sont plus associés aux formes limitées, les Ac antitopo-isomérase I aux formes diffuses, d'autres AAC sont associés à certaines atteintes viscérales.

Sur le plan immunologique,

Nos résultats des fréquences des ACA (5% SCD Vs 78% SCL) et Ac anti Scl-70 (71% SCD Vs 11% SCL) retrouvés dans les deux formes sont relativement proches des résultats retrouvés par U.A Walker et al [281]

D'après U.A Walker et al .2006 (3656 patients) les formes limitées comportent fréquemment des ACA (46.7%). Alors que les formes diffuses comportent avec des fréquences élevées des Scl-70 (60.8%). Nos résultats corroborent avec la littérature.

Etude		Sérologie			Référence
		ANA	ACA	Scl-70	
U.A Walker et al EUSTAR Avril 2006 n=3656	SCD	92,1%	6%	60,8%	[281]
	SCL	91,3%	46,7%	23,4%	
	P	0,19%	<0.001%	<0,0001%	
Notre étude n=30	SCD	81%	5%	71%	
	SCL	69%	78%	11%	
	P	1	0,0001%	0.0043%	

Tableau20 : la fréquence des AAC selon les formes

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

Sur le plan clinique, La discordance de la fréquence des différentes atteintes entre la littérature [281,282] et notre étude serait due au nombre faible de patients inclus dans notre étude.

Etude		Phénomène de Raynaud	Atteinte articulaire	Atteinte pulmonaire	Dyspnée	Atteinte œsophagienne	Atteinte cardiaque	Att rénale	Ref
U.A Walker et al EUSTAR Avril 2006 n=3656	SC	96,1%	47,1%	49,3%	44,9%	68,2%	19,3%	4,2%	[281]
	D								
	SCL	95,9%	24,4%	26,7%	34%	66,8%	18,6%	1,1%	
	P	0,58	<0,001	<0,001	<0,001	0,38	0,46	<0,001	
Arni Jon Geirsson 1994 n=18	SC	100%	60%	100%	/	/	60%	0%	[282]
	D								
	SCL	92%	92%	62%	/	/	46%	0%	
Notre étude n=30	SC	95%	80%	57%	71%	57%	33%	0%	
	D								
	SCL	100%	67%	0%	22%	0%	0%	22%	
	P	1,000	0,6402	0,0028	0,0196	0,0028	0,0621		

Tableau 21: la fréquence des atteintes selon les formes de la ScS

En comparant nos résultats de l'association des ACA et Ac anti-Sc170 aux manifestations cliniques avec ceux de l'étude EUSTAR [282], on a noté une concordance dans le phénomène de Raynaud et l'atteinte œsophagienne.

On a trouvé une discordance pour les autres manifestations cliniques et cela est probablement dû à la taille d'échantillonnage relativement faible.

Etude		Phénomène de Raynaud	Atteinte articulaire	Atteinte pulmonaire	dyspnée	Atteinte œsophagienne	Atteinte cardiaque	Att rénale	Ref
U.A Walker et al EUSTAR Avril 2006 n=3656	Scl-70	97,4%	44,5%	49,3%	44,5%	68,0%	14,4%	2,0%	[282]
	ACA	96,7%	17,6%	26,7%	29,4%	70,7%	20,0%	1,3%	
	P	0,45	<0,001	<0,001	<0,001	0,18	<0,001	0,15	
Notre Etude	Scl-70	100%	80%	47%	60%	47%	27%	0%	
	ACA	100%	92%	0%	38%	63%	0%	25%	
	P	1.000	1.000	0.4003	0.0520	0.6866	0.2569	0.1107	

Tableau22 : Association des ACA et Ac anti-Sc170 aux manifestations cliniques.

Conclusion

La Sclérodermie systémique (ScS) est une maladie largement décrite à travers le monde, avec une variabilité clinique et épidémiologique.

Au terme de notre travail qui a porté sur l'étude du profil sérologique des patients atteints de ScS, on a trouvé que les principaux résultats sont concordants avec ceux de la littérature ; une nette prédominance féminine, une plus grande fréquence entre l'âge de 30 et 50 ans et une fréquence très élevée de la positivité des FAN (83,3%) au cours de la ScS.

La forme cutanée diffuse était la plus fréquente (70%).

Les AAc anti-Scl70 et ACA sont les plus retrouvés chez nos patients. Les AAc anti-Scl70 sont plus fréquents dans la forme diffuse, donc associés à cette dernière ; alors que les ACA sont plus fréquents dans la forme limitée.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient le phénomène de Raynaud et l'atteinte articulaire.

Une meilleure collaboration entre les professionnels de santé (internistes, rhumatologues, dermatologues, immunologistes...) est importante pour une meilleure prise en charge des patients.

ANNEXES

Annexel

**CENTRE HOSPITALO - UNIVERSITAIRE DE BLIDA
UNITE HASSIBA BEN BOUALI
UNITE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE D'IMMUNOLOGIE**

Chef d'Unité

Pr. A. MEGHLAOU

Personnel Médical :

Dr M. L. BOUDJELLA

Dr Y. BOUCHEDOUB

Tél. : 025 41 18 95/96 poste : 220

N° d'identification : Date :

Nom : Prénom(s) :

Date de naissance : Sexe :

Hospitalisé Externe

CHU : Service : Médecin traitant :

Antécédents :

.....

Début de la symptomatologie :

.....

Signes cliniques :

.....

.....

Diagnostics suspectés :

.....

Traitements :

.....

Examens demandés :

Médecin traitant

Annexe 2



Microscope à fluorescence « JENAMED2 »



Lecture ELISA



Centrifugeuse « juan CR 3i multifunction »



Bain marie



Micropipette



Congélateur « juan »

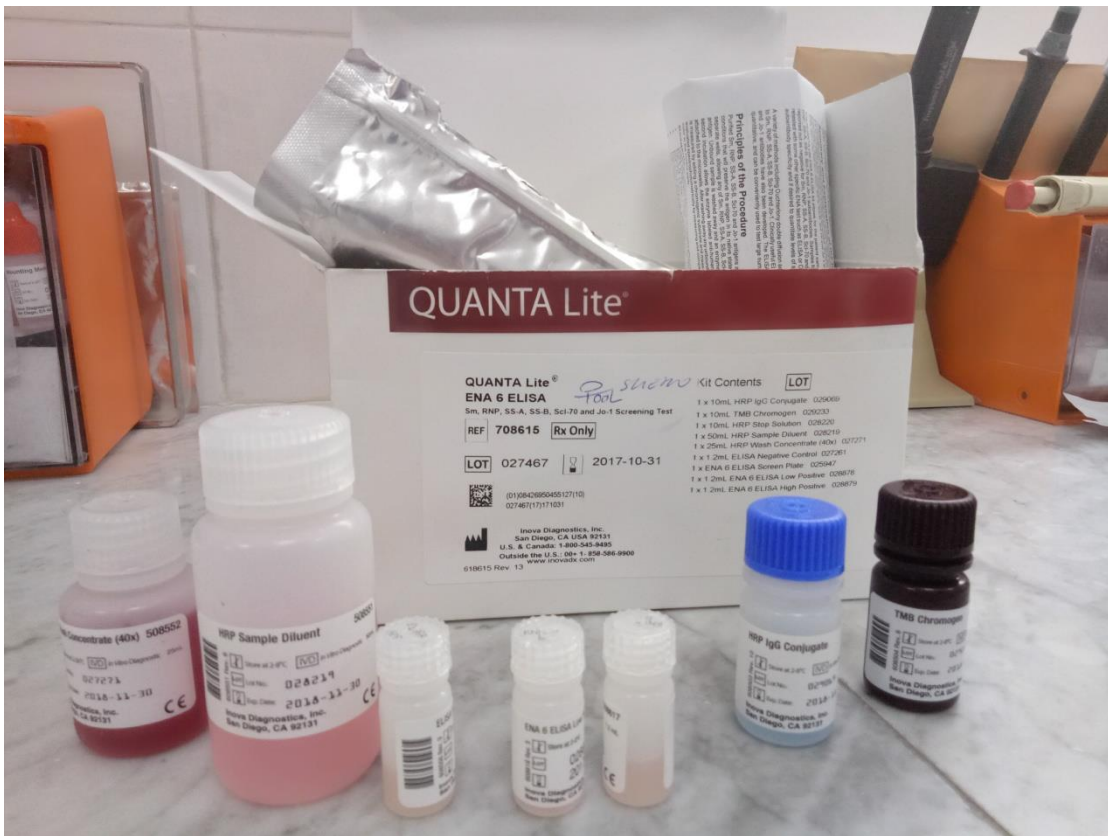


Agitateur magnétique

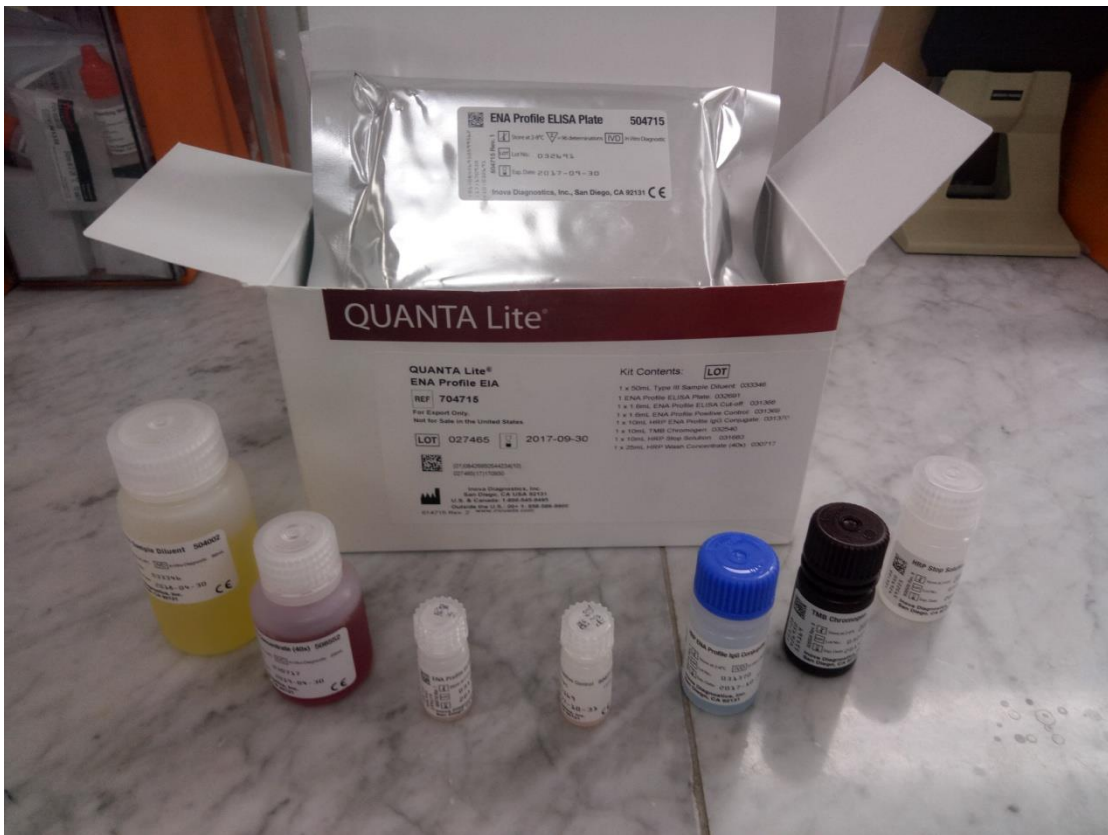
Annexe 3



Coffret Kallestad™ Hep-2 Cell Line Substrate



Coffret QUANTA Lite ENA 6 ELISA.



Coffret QUANTA Lite ENA Profile EIA.

Bibliographie

- [1] Puzenat E., Aubin F., Humbert P. Sclérodermie systémique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie 2010 ; 98-505-A-10.
- [2] Muriel Elhai, Jérôme Avouac, André Kahan, Yannick Allanore. EMC (Elsevier Masson SAS), Rhumatologie 2015.
- [3] Tager RE, Tikly M. Clinical and laboratory manifestations of systemic sclerosis in Black South Africans. Rheumatology 1999; 38 :397-400.
- [4] Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. Autoimmun Rev. 2010 Mar; 9(5):A311-8.
- [5] Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. Curr Opin Rheumatol. 2012 Mar; 24(2):165-70.
- [6] Barnes J, Mayas MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival risk factors an environmental triggers. Curr Opin Rheumatol. 2012;24:165-70.
- [7] Lescoat A, Coiffier G, Rouil A, Droitcourt C, Cazalets C, de Carlan M, et al. Vascularevaluation of the hand by Power Doppler Ultrasonography provides new pre-dictive markers of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis. Arthritis CareRes 2017;69:543–51.
- [8] Mouthon L, Allanore Y, Cabane J, Hachulla E. Sclérodermie systémique. In: Guillevin LHE, Meyer O, Sibilia J, editors. Maladies et syndromes systémiques. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2013. p. 410-70.
- [9] Koenig M, Dieudé M, Senécal JL. Predictive value of antinuclear autoantibodies: the lessons of the systemic sclerosis autoantibodies. Autoimmun Rev 2008;7:588–93
- [10] Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2013;72:1747–55.
- [11] Haute Autorité de Santé Grand public (HAS). Sclérodermie systémic. Protocol national de diagnostic et de soin (PNDS). Paris : Guide affection longue durée, 2008.
- [12] Allanore Y, Cabane et Mouthon L. Sclérodermie . paris : Med-line,2007.
- [13] Marie I. Sclérodermie systémique et exposition professionnelle : vers une extension de la reconnaissance de maladie professionnelle en 2014 ? Rev MedInterne 2014;35:631–5.
- [14] Marie I, Gourcerol G, Leroi AM, Ménard JF, Levesque H, Ducrotté P. Delayed gastric emptying determined using the 13C-octanoic acid breath test in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2012;64:2346–55.
- [15] Marie I, Gehanno JF, Bubenheim M, Duval-Modeste AB, Joly P, Dominique S, et al. Prospective study to evaluate the association between systemic sclero-sis and occupational exposure and review of the literature. Autoimmun Rev 2014;13:151–6.

- [16] Rodnan GP ,Benedek TG , Medsger TA et coll. The association of progressive systemic sclerosis with coal miners pneumoconiosis and other forms of silicosis. *Ann Intern Med* 1967;66:323-334
- [17] Jean L. Bologna,Joseph L. Jorizzo,Julie V. Schaffer. *Rheumatologic Dermatology. Dermatology Third Edition* .Elsevier Limited 2012. Page 657.
- [18] Gintrac M. Note sur la sclérodémie . *Rev Med Chir (Paris)* 1847 ;2 :263-267.
- [19] John Varga, Christopher P.Denton, Fredrick M.Wigley, Yannick Allanore, Masataka Kuwana. *Historical Perspective of Scleroderma. Scleroderma From Pathogenesis to Comprehensive Management Second Edition*. Springer Science+Business Media New York 2017. Page 6.
- [20] Goetz R. Pathology of progressive systemic sclerosis with special reference to changes in the viscera. *Clin Proc* 1945;4:337-392.
- [21] Allanore Y, Cabane J et Mouthon L. *Sclérodémies*. Paris : Med-line, 2007.
- [22] Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980;23:581–90.
- [23] Systemic sclerosis : epidemiology and environmental factors. *Presse Med* 2006, 35(12c2) 1894-1901.
- [24] Derk, C. T. and Jimenez SA. Systemic sclerosis : current views of US pathogenesis. *Autoimmun Rev*; 2003. 2(4): p. 181-91.
- [25] Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010;9:A311-8.
- [26] Medsger TA, Mast AT, The epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann intern Med*, 1971,74:741-721.
- [27] Bodemer C, Belon M, Hamel-Teillac D, Amoric JC, Fraitag S, Prieur AM, De Prost Y.Sclérodémies de l'enfant : étude rétrospective de 70 cas. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:691-4.
- [28] Marie I. Sclérodémie systémique et exposition professionnelle : vers une extension de la reconnaissance de maladie professionnelle en 2014 ? *Rev MedInterne* 2014;35:631–5.
- [29] Marie I, Gehanno JF, Bubenheim M, Duval-Modeste AB, Joly P, Dominique S,et al. Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature. *Autoimmun Rev*2014;13:151–6.
- [30] Amélie Servettaz1, Christian Agard, Mathieu C. Tamby, Philippe Guilpain, Loïc Guillevin, Luc Mouthon. Physiopathologie de la sclérodémie systémique: état des lieux sur une affection aux multiples facettes. *Presse Med*. 2006; 35: 1903-15.

- [31] Dieudé P, Boileau C, Allanore Y. Immunogenetics of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2011 ; 10 : 282–290.
- [32] Zhou X, Tan FK, Wang N, Xiong M, Maghidman S, Reveille JD, et al. Genome-wide association study for regions of systemic sclerosis susceptibility in a Choctaw Indian population with high disease prevalence. *Arthritis Rheum* 2003;48:2585–92.
- [33] Yannick Allanore, Julien Wipff, André Kahana, Catherine Boileau. Génétique de la sclérodémie systémique. *Revue du Rhumatisme* 74 (2007) 1247–1253.
- [34] Mora GF. Systemic sclerosis: environmental factors. *J Rheumatol* 2009;36:2383–96.
- [35] Bramwell B. Diffuse scleroderma: its frequency; its occurrence in stone-masons; its treatment by fibrolysin-elevations of temperature due to fibrolysin-injections. *Edinburgh Med J* 1914;12:387.
- [36] Erasmus LD. Scleroderma in gold-miners on the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations. *S Afr J Lab Clin Med* 1957;3:209–31.
- [37] Hausteiner UF, Andereg U. Silica induced scleroderma—clinical and experimental aspects. *J Rheumatol* 1998;25:1917-26.
- [38] Mora GF. Systemic sclerosis: environmental factors. *J Rheumatol* 2009;36:2383–96.
- [39] Aryal BK, Khuder SA, Schaub EA. Meta-analysis of systemic sclerosis and exposure to solvents. *Am J Ind Med* 2001;40:271-4.
- [40] Parks CG, Conrad K, Cooper GS. Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease. *Environ Health Perspect* 1999;107(5):793–802.
- [41] Aryal BK, Khuder SA, Schaub EA. Meta-analysis of systemic sclerosis and exposure to solvents. *Am J Ind Med* 2001;40:271–4.
- [42] Kettaneh A, Al Moufti O, Tiev KP, Chayet C, Toledano C, Fabre B, et al. Occupational exposure to solvents and gender-related risk of systemic sclerosis: a meta-analysis of case-control studies. *J Rheumatol* 2007;34:97–103.
- [43] Wang G, Wang J, Fan X, Ansari GA, Khan MF. Protein adducts of malon-dialdehyde and 4-hydroxynonenal contribute to trichloroethene-mediated autoimmunity via activating Th17 cells: dose- and time-response studies in female MRL^{+/+} mice. *Toxicology* 2012; 292:113–22.
- [44] Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, Kamen DL, Nelson LM, Norris JM, et al. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *J Autoimmun* 2012;39:259–71.
- [45] Magnant J, Diot E. Sclérodémie systémique: épidémiologie et facteurs environnementaux. *Presse Med.* 2006;35:1894-901.

- [46] Garnier R, Bazire A, Chataigner D. Sclérodermie et exposition professionnelle aux solvants organiques. *Arch Mal Prof Env* 2006;66:488-504.
- [47] Nelson L, Des cellules en partage : le microchimérisme , *Pour la Science*, février 2010, p 56-63
- [48] Bakkour S, Baker CA, Tarantal AF, Wen L, et al. 2014. Analysis of maternal microchimerism in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) using real-time quantitative PCR amplification of MHC polymorphisms. *Chimerism* 5: 6–15.
- [49] N.-C. Lambert. Microchimerism in scleroderma: Ten years later. 10.1016/j.revmed.2009.07.017
- [50] Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;338(17):1186-91.
- [51] Artlett CM, Cox LA, Ramos RC, Dennis TN, Fortunato RA, et al. Increased microchimeric CD4+ T lymphocytes in peripheral blood from women with systemic sclerosis. *Clin Immunol*. 2002;103(3 Pt 1):303-8
- [52] Artlett CM, Welsh KI, Black CM, Jimenez SA. Fetal-maternal HLA compatibility confers susceptibility to systemic sclerosis. *Immunogenetics*. 1997;47(1):17-22
- [53] Scaletti C, Vultaggio A, Bonifacio S, Emmi L, Torricelli F, et al. Th2-oriented profile of male offspring T cells present in women with systemic sclerosis and reactive with maternal major histocompatibility complex antigens. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):445-50
- [54] Lambert NC, Erickson TD, Yan Z, Pang JM, Guthrie KA, et al. Quantification of maternal microchimerism by HLA-specific realtime polymerase chain reaction: studies of healthy women and women with scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):906-14.
- [55] Tamby MC, Chanseaud Y, Guillevin L, Mouthon L. New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2003;2(3):152–7.
- [56] Yannick Allanore .Physiopathologie de la sclérodermie systémique médecine/sciences 2016 ; 32 : 183-91
- [57] Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351(14):1425–36.
- [58] Schachna L, Wigley FM. Targeting mediators of vascular injury in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14(6):686–93.
- [59] Sato S. Abnormalities of adhesion molecules and chemokines in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11(6):503–7
- [60] Cerinic MM, Valentini G, Sorano GG. Et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*.2003 Apr;32(5):285-95.

- [61] Laplante P, Raymond MA, Gagnon G. et al. Novel fibrogenic pathways are activated in response to endothelial apoptosis : implications in the pathophysiology of systemic sclerosis. *J Immunol* .2005 May 1 ;174 (9) : 5740-9.
- [62] Mays MD. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2003May; 48(5):1190-9. Review
- [63] Shi-Wen X, Denton CP, Dashwood MR et al. Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1. *J Invest Dermatol*. 2001 Mar;116(3):417-25.
- [64] Matucci Cernic M, Kahleh MB, Beauty and the beast. The nitric paradox in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* . 2002 Aug; 41(8):843-7. Review
- [65] Allanore Y, Borderie D, Périanin A, Lemaréchal H, Ekindjian OG, Kahan A. Nifedipine protects against overproduction of superoxide anion by monocytes from patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(1):R93-100.
- [66] Hebbar M. PeyratJP, Hornez L. Et al. Increased concentrations of the circulating angiogenesis inhibitor endostatin in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2000 Apr;43(4):889-93.
- [67] AllanoreY, Borderie D, Lemarechal H, Ekindjian OG, Kahan A. Nifedipine decreases sVCAM-1 concentrations and oxidative stress in systemic sclerosis but does not affect the concentrations of vascular endothelial growth factor or its soluble receptor 1. *Arthritis Res Ther* 2004;6(4):R309–14.
- [68] Del Rosso A, Distler O, Milia AF, Emanuelli C, Iba-Manneschi L, Guiducci S, et al. Increased circulating levels of tissue kallikrein in systemic sclerosis correlate with microvascular involvement. *Ann Rheum Dis* 2005;64(3):382–7.
- [69] Avouac J, Vallucci M, Smith V, et al. Correlations between angiogenic factors and capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R55.
- [70] Maurer B, Distler A, Suliman YA, et al. Vascular endothelial growth factor aggravates fibrosis and vasculopathy in experimental models of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2013.
- [71] Derrett-Smith EC, Dooley A, Gilbane AJ, et al. Endothelial injury in a trans-forming growth factor -dependent mouse model of scleroderma inducespulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2013;65:2928–39.
- [72] Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud’s phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(5):587–96.
- [73] Kirk TZ, Mark ME, Chua CC, Chua BH, Mayes MD. Myofibroblasts from scleroderma skin synthesize elevated levels of collagen and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-1) with two forms of TIMP-1. *J Biol Chem* 1995;270(7):3423–8.

- [74] Christmann RB, Sampaio-Barros P, Stifano G, et al. Association of interferon- and transforming growth factor β -regulated genes and macrophage activation with systemic sclerosis-related progressive lung fibrosis. *Arthritis Rheum* 2014 ; 66 : 714-25.
- [75] Hasegawa M. B lymphocytes: shedding new light on the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2010 Jan;37(1):3-10.
- [76] Bosello S, De Luca G, Tolusso B et al. B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy. *Autoimmun Rev*. 2011 Aug;10(10):624-30 . Epub 2011 Apr 22.
- [77] McNearney TA, Hasegawa M, Yanaba K et al . Elevated serum BAFF levels in patients with systemic sclerosis : enhanced BAFF signaling in systemic sclerosis B lymphocytes. *Arthritis Rheum*, 54(2006), pp. 192-201
- [78] Boin F, Rosen A. Autoimmunity in systemic sclerosis: current concepts. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:165-72
- [79] Santiago M, Baron M, Hudson M, Burlingame RW, Fritzler MJ. Antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis detected by ELISA. *J Rheumatol* 2007;34:1528-34.
- [80] Deleuran B, Abraham DJ. Possible implication of the effector CD4(+) T-cell subpopulation T(H)17 in the pathogenesis of systemic scleroderma. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:682-3.
- [81] Distler JH, Jungel A, Huber LC, Schulze-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;56:311-22.
- [82] Marangoni RG, Korman BD, Wei J, et al. Myofibroblasts in murine cutaneous fibrosis originate from adiponectin-positive intradermal progenitors. *Arthritis Rheum* 2015 ; 67 : 1062–1073.
- [83] Marie I, Bény JL. Endothelial dysfunction in murine model of systemic sclerosis: tight skin mice 1. *J Invest Dermatol* 2002;119:1379–87.
- [84] Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007;117:557–67.
- [85] Trad S, Granel B, Parizot C, Dorgham K, Hanslik T, Marie I, et al. Cytokines et différenciation lymphocytaire T au cours de la sclérodémie systémique. *RevMed Interne* 2011;32:472–85.
- [86] Ichiki Y, Smith E, LeRoy EC, Trojanowska M. Different effects of basic fibroblast growth factor and transforming growth factor-beta on the two platelet-derived growth factor receptors' expression in scleroderma
- [87] Yamakage A, Kikuchi K, Smith EA, LeRoy EC, Trojanowska M. Selective up-regulation of platelet-derived growth factor alpha receptors by transforming growth factor-beta in scleroderma fibroblasts. *J Exp Med* 1992;175:1227–34.
- [88] Palumbo-Zerr K, Zerr P, Distler A, et al. Orphan nuclear receptor NR4A1 regulates transforming growth factor- β signaling and fibrosis. *Nat Med* 2015 ; 21 : 150–158.

- [89] Amélie Servettaz, Christian Agard, Mathieu C. Tamby1, Philippe Guilpain, Loïc Guillevin, Luc Mouthon . Physiopathologie de la sclérodémie systémique: état des lieux sur une affection aux multiples facettes. *Presse Med.* 2006; 35: 1903-15
- [90] Distler A, Ziemer C, Beyer C, et al. Inactivation of evenness interrupted (EVI) reduces experimental fibrosis by combined inhibition of canonical and non-canonical Wnt signalling. *Ann Rheum Dis* 2014 ; 73 : 624–627
- [91] Holmes A, Abraham DJ, Chen Y, Denton C, Shiwen X, Black CM et al. Constitutive connective tissue growth factor expression in scleroderma fibroblasts is dependent on Sp1. *J Biol Chem.* 2003; 278 (43): 41728-33.
- [92] Struyf S, Salogni L, Burdick MD, Vandercappellen J, Gouwy M, Noppen S, et al. Angiostatic and chemotactic activities of the CXC chemokine CXCL4L1 (plateletfactor-4 variant) are mediated by CXCR3. *Blood* 2011;117:480–8.
- [93] Maier M, Geiger EV, Henrich D, Bendt C, Wutzler S, Lehnert M, et al. Plateletfactor 4 is highly up-regulated in dendritic cells after severe trauma. *Mol Med*2009;15:384–91.
- [94] Martí F, Bertran E, Lluçà M, Villén E, Peiró M, Garcia J, et al. Platelet factor 4 induces human natural killer cells to synthesize and release interleukin-8. *J Leukoc Biol* 2002;72:590–7.
- [95] Pervushina O, Scheuerer B, Reiling N, Behnke L, Schröder JM, Kasper B, et al. Platelet factor 4/CXCL4 induces phagocytosis and the generation of reactive oxygen metabolites in mononuclear phagocytes independently of Gi protein inactivation or intracellular calcium transients. *J Immunol* 2004;173:2060–7.
- [96] Liu CY, Battaglia M, Lee SH, Sun QH, Aster RH, Visentin GP. Platelet factor 4 differentially modulates CD4+CD25+ (regulatory) versus CD4+CD25- (non-regulatory) T-cells. *J Immunol* 2005;174:2680–6.
- [97] Xiao Z, Visentin GP, Dayananda KM, Neelamegham S. Immune complexes formed following the binding of anti-platelet factor 4 (CXCL4) antibody to CXCL4 stimulate human neutrophil activation and cell adhesion. *Blood* 2008;112:1091–100.
- [98] Van Bon L, Affandi AJ, Broen J, et al. Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 433–443.
- [99] Assassi S, Wu M, Tan FK, et al. Skin gene expression correlates of severity of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 2917–2927.
- [100] L. Mouthon. Sclérodémie systémique : de la physiopathologie au traitement. *La Revue de médecine interne* 28S (2007) S266–S272.
- [101] Cabane J. Groupe Français de Recherche sur la Sclérodémie. Critères de classification des sclérodémies. *Presse Med* 2006;35(12Pt2): 1916-22.
- [102] Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Stepwise diagnostic approach to pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French

Nationwide prospective multicenter study (ItinerAIR Scleroderma). *Arthritis Rheum.* (in press).

[103] Varga J. et al. *Scleroderma, From pathogenesis to comprehensive Management.* Ed. Springer 2013, 1st Edition, page 47-49.

[104] Didier Bessis. *Sclérodermie systémique et sclérodermies cutanées. Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées* Dermatologie et médecine, vol. 1. Springer-Verlag France, Paris, 2007 ,page 54.

[105] Marschall S. Runge, MD, PhD. *Sclérodermie . Médecine interne de NETTER .* Elsevier Masson SAS.2011 PAGE 1169.

[106] Hachulla E, Clerson P, Launay D, Lambert M, Morell-Dubois S, Queyrel V et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol* 2007;34:2423-30.

[107] Luc Mouthon. *L'atteinte de la main dans la sclérodermie systémique .* Presse Med. 2013; 42: 1616–1626

[108] Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, de Groot P, Cabane J, Carpentier P, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: definition of a screening algorithm for early detection (the ItinerAIR-Sclerodermie Study). *Rev Med Interne* 2004;25:340–7.

[109] Didier Bessis. *Sclérodermie systémique et sclérodermies cutanées. Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées* Dermatologie et médecine, vol. 1. Springer-Verlag France, Paris, 2007 ,page 56.

[110] Didier Bessis. *Sclérodermie systémique et sclérodermies cutanées. Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées* Dermatologie et médecine, vol. 1. Springer-Verlag France, Paris, 2007 ,page 55.

[111] Didier Bessis. *Sclérodermie systémique et sclérodermies cutanées. Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées* Dermatologie et médecine, vol. 1. Springer-Verlag France, Paris, 2007, page 57.

[112] Ghrénassia E, Avouac J, Khanna D, et al. Prevalence, correlates and outcomes of gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: a EUSTAR case-control study. *J Rheumatol* 2014;41:99–105

[113] Attar A. Manifestations digestives de la sclérodermie systémique. *Ann Med Interne (Paris)* 2002;153:260–4.

[114] Isabelle Marie. Atteinte digestive au cours de la sclérodermie systémique, *Presse Med.* 2006; 35: 1952-65.

[115] Marie I. Atteinte digestive au cours de la sclérodermie systémique. *Presse Med* 2006;35(12Pt2):1952-65.

- [116] Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 1994; 24: 29-39.
- [117] Rose S, Young MA, Reynolds JC. Gastro intestinal manifestations of scleroderma. *Gastro enterol Clin North Am*. 1998; 27: 563-94.
- [118] Villadsen GE, Storkholm J, Zachariae H, Hendel L, Bendtsen F, Gregersen H. Oesophageal pressure- cross-sectional area distributions and secondary peristalsis in relation to subclassification of systemic sclerosis. *Neurogastroenterol Motil*. 2001; 13: 199-210.
- [119] Marie I. Atteinte digestive au cours de la sclérodémie systémique. *Rev Med Interne*. 2002; 23 (Suppl 1): 19-20.
- [120] Marie I, Dominique S, Levesque H, Ducrotté P, Denis P, Hellot MF et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001; 45; 346-54.
- [121] Marie I, Levesque H, Ducrotté P, Courtois H. Atteinte de l'intestin grêle au cours de la sclérodémie systémique. *Rev Med Interne*. 1999; 20: 504-13.
- [122] Lock G, Holstege A, Lang B, Schölmerich J. Gastro intestinal manifestations of progressive systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92: 763-71.
- [123] Johnson DA, Drane WE, Curran J, Cattau EL Jr, Ciarleglio C, Khan A et al. Pulmonary disease in progressive systemic sclerosis: a complication of gastroesophageal reflux and occult aspiration *Arch Intern Med*. 1989; 149: 589-93.
- [124] Jiranek GC, Bredfelt JE. Organ involvement: gut and hepatic manifestations: In: Clements PJ, Furst DE, editors. *Systemic sclerosis*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 453-82.
- [125] Marie I, Levesque H, Ducrotté P, Denis P, Hellot MF, Benichou J et al. Gastric involvement in systemic sclerosis: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 77-83.
- [126] Sjögren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1994; 37: 1265-82.
- [127] Sjögren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1994; 37: 1265-82.
- [128] Rose S, Young MA, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Gastroenterol Clin North Am*. 1998; 27: 563-94.
- [129] Wegener M, Adamek RJ, Wedmann B, Jergas M, Altmeyer P. Gastrointestinal transit through esophagus, stomach, small and large intestine in patients with progressive systemic sclerosis. *Dig Dis Sci*. 1994; 39: 2209-15.
- [130] Marie I, Cailleux N, Hochain P, François A, Metayer J, Levesque H et al. Doit-on considérer l'estomac pastèque comme une localisation méconnue de la sclérodémie. *J Mal Vasc*. 1996; 21: 188-91

- [131] Marie I, Cailleux N, Levesque H. Watermelon stomach and systemic sclerosis: localization of digestive system involvement? *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 1439.
- [132] Duchini A, Sessoms SL. Gastrointestinal hemorrhage in patients with systemic sclerosis and CREST syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 1453-6.
- [133] Marguerie C, Kaye S, Vyse T et al. Malabsorption caused by coeliac disease in patients who have scleroderma. *Br J Rheumatol* 1995 ; 34:858- 861.
- [134] Young MA, Rose S, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996; 22: 797-823
- [135] Leighton JA, Valdovinos MA, Pemberton JH, Rath DM, Camilleri M. Anorectal dysfunction and rectal prolapse in progressive systemic sclerosis. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 182-5.
- [136] Singh D, Shill M, Kaur H. The watermelon rectum. *J Clin Gastroenterol.* 2001; 33: 164-6.
- [137] Marie I, Levesque H, Tranvouez JL, François A, Riachi G, Cailleux N et al. Autoimmune hepatitis and systemic sclerosis: a new overlap syndrome. *Rheumatology.* 2001; 40: 102-6.
- [138] Sjögren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 1265-82.
- [139] Hendel L, Worning H. Exocrine pancreatic function in patients with progressive systemic sclerosis. *Scand J Gastroenterol.* 1989; 24: 461-6.
- [140] Steen VD, Medsger TA Jr. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940-4.
- [141] Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972—2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940—4.
- [142] Mouthon L, Berezné A, Brauner M, Kambouchner M, Guillemin L, Valeyre D. Pneumopathie infiltrante diffuse de la sclérodemie systémique. *Presse Med* 2006;35:1943—51.
- [143] Aydi Z, et al. Particularités épidémiologiques, cliniques et évolutives des pneumopathies interstitielles au cours de la sclérodemie systémique. *Rev Pneumol Clin* 2015
- [144] Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:iii40—4.
- [145] Hua-Huy T, et al. Intérêts des explorations fonctionnelles respiratoires et des études des biomarqueurs dans le diagnostic et le suivi évolutif de la pneumopathie interstitielle diffuse dans la sclérodemie systémique. *Rev Pneumol Clin* 2014.
- [146] Harrison NK, Glanville AR, Strickland B, Haslam PL, Corrin B, Addis BJ, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: the detection of early changes by thin section

CT scan, bronchoalveolar lavage and ^{99m}Tc—DTPA clearance. *Respir Med* 1989;83:403—14.

[147] Pellegrino R, Viegi V, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948—68.

[148] Rolla G, Colagrande P, Scappaticci E, Chiavassa G, Dutto L, Cannizzo S, et al. Exhaled nitric oxide in systemic sclerosis: relationships with lung involvement and pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 2000;27:1693—8.

[149] Paredi P, Kharitonov SA, Loukides S, Pantelidis P, du Bois RM, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide is increased in active fibrosing alveolitis. *Chest* 1999;115:1352—6.

[150] Coirier V, et al. Dépistage de l'hypertension artérielle pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique: comparaison de l'algorithme DETECT à une discussion pluridisciplinaire en centre de compétence. *Rev Med Interne* 2017.

[151] Launay D, Mouthon L, Hachulla E, Pagnoux C, De Groote P, Remy-Jardin M, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2007;34:1005-11.

[152] Avouac J, Airò P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010;37:2290—8.

[153] Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart J* 2016;37:67—119

[154] Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, de Groote P, Cabane J, Carpentier P, et al. L'hypertension artérielle pulmonaire associée à la sclérodémie systémique : proposition d'un algorithme échocardiographique de dépistage pour un diagnostic précoce (ItinérAIR-Sclérodémie). *Rev Med Interne* 2004;25:340—7.

[155] Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003;123:344—50.

[156] Humbert M, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011;63:3522—30.

[157] Hachulla E, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792—800.

[158] Thakkar V, Stevens WM, Prior D, Moore OA, Byron J, Liew D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R143.

- [159] Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, de Groote P, Cabane J, Carpentier P, et al. L'hypertension artérielle pulmonaire associée à la sclérodermie systémique : proposition d'un algorithme échographique de dépistage pour un diagnostic précoce (ItinérAIR-Sclérodermie). *Rev Med Interne* 2004;25:340-7.
- [160] Steen VD, Medsger Jr. TA. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000;133:600-3.
- [161] Allanore Y, Meune C, Vonk MC, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with system
- [162] Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22: 861-78.
- [163] Gavras H, Gavras L, Cannon PJ, Brunner HR, Laragh JH. Is elevated plasma renin activity of prognostic importance in progressive systemic sclerosis. *Arch Intern Med* 1977;137:1554-8.
- [164] Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger Jr. TA. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989;32:1128-34
- [165] Allanore Y, Kahan A. Atteinte cardiaque de la sclérodermie systémique. *Presse Med* 2006;35(12Pt2):1938-42.
- [166] Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ, et al. Cardiac involvement and treatment-related mortality after non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Lancet* 2013;381:1116-24.
- [167] Di Cesare E, Battisti S, Di Sibio A, et al. Early assessment of sub-clinical cardiac involvement in systemic sclerosis (SSc) using delayed enhancement cardiac magnetic resonance (CE-MRI). *Eur J Radiol* 2013;82:e268-73.
- [168] Vacca A, Meune C, Gordon J, et al. Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1172-7.
- [169] Avouac J, Walker U, Tyndall A, et al. Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database. *J Rheumatol* 2010;37:1488-501.
- [170] Doré A, Lucas M, Ivanko D, et al. Significance of palpable tendon friction rubs in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 2013;65:1385-9.
- [171] Cabane J et le groupe français de recherche sur la sclérodermie (GFRS). Aspects cliniques des sclérodermies. *Rev Med Int* 2003 ; 24 : 367 - 77.
- [172] Torabi AM, Patel RK, Wolfe GI, Hughes CS, Mendelsohn DB, Trivedi JR. Transverse myelitis in systemic sclerosis. *Arch Neurol* 2004;61:126-8.

- [173] Sohail SA, Filemon TK. Identification of novel targets in scleroderma : update on population studies, cDNA arrays, SNP analysis, and mutations. *Curr Opin Rheumatol* 2003 ; 766-71.
- [174] Genth E, Mierau R. Diagnostic significance of scleroderma and myositis-associated autoantibodies. *Z Rheum* 1995 ; 54 : 39-49.
- [175] Mouthon L, Garcia De la peña-Lefebvre P, Chanseaud Y, Tamby MC, Boissier MC, Guillevin L. Pathogénie de la sclérodermie systémique : aspects immunologiques. *Ann Med Int* 2002 ; 153 : 167-78.
- [176] Steen V. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005 ; 35 : 35-42.
- [177] Harris ML, Rosen A. Autoimmunity in scleroderma : the origin, pathogenic role and clinical significance of autoantibodies. *Curr Opin Rheum* 2003 ; 15 : 778-84.
- [178] Meyer O. Syndrome CREST. *Ann Med Int* 2002 ; 153 : 183-8.
- [179] Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2003 ; 5 : 80-93.
- [180] Hachulla E, Dubucquoi S. Intérêt des anticorps antinucléaires pour le diagnostic, la classification et le pronostic de la sclérodermie systémique. *Rev Med Int* 2004 ; 25 : 442-7.
- [181] Derk CT, Jimenez SA. Systemic sclerosis : current views of its pathogenesis. *Autoimmunity Revi* 2003 ; 2 : 181-91.
- [182] B. Admou, L. Essaadouni, S. Amal3, N. Arji, L. Chabaa, R. El Aouad. Autoanticorps au cours de la sclérodermie systémique : intérêt clinique et approche diagnostique. *Ann Biol Clin* 2009 ; 67 (3) : 273-81.
- [183] Tager RE, Tikly M. Clinical and laboratory manifestations of systemic sclerosis in Black South Africans. *Rheumatology* 1999 ; 38 : 397-400.
- [184] 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.
- [185] Meyer O. Du syndrome de Thibierge-Weissenbach (1910) aux anticorps anti-centromère (1980). De la clinique à la biologie. *Ann Med Int* 1999 ; 150 : 47-52.
- [186] Francès C, Ayoub N, Barete S. Comment reconnaître une sclérodermie. *Les sclérodermies*. *Rev Prat* 2002 ; 52 : 1884-90.
- [187] Diot E, Yalat C, Boissinot E, Giraudeau B, Asquier E, Guilmot JL, et al. Stratégie pour le diagnostic précoce de l'atteinte pulmonaire dans la sclérodermie systémique. *Rev Mal Resp* 2000 ; 17 : 1073-80.
- [188] Miller MH, Littlejohn GO, Davidson A, Jones B, Topliss DJ. The clinical significance of the anticentromere antibody. *Brit Rheum* 1989 ; 8 : 231-7.

- [189] Fabien N, Rousset H. Diagnostic immunologique des sclérodermies. *Pathol Biol* 2002 ; 50 : 243-55.
- [190] Yalaoui S, Gorgi Y, Ayed K. Comparaison de trois techniques pour la recherche des anticorps anti-Scl 70. *Ann Biol Clin (Paris)* 2001 ; 59 : 639-42.
- [191] Huong Du Le T, Sauvaget F, Johanet C, De Gennes C, Raguin G, Abuaf N, et al. Anticorps Anti-Scl70 dans la sclérodermie systémique. *Ann Dermatol Venereol* 1990 ; 117 : 103-7.
- [192] Sato S, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Takehara K. Clinical significance of anti-topoisomerase I antibody levels determined by ELISA in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2001 ; 40 : 1135-40.
- [193] Bunn CC, Denton CP, Shi-Wen X, Knight C, Black CM. Anti-RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis. *Brit Rheum* 1998 ; 37 : 15-20.
- [194] Humbel RL. Anticorps anti-nucléaires et anti-cytoplasmiques. In : Humbel RL, ed. *Autoanticorps et maladies autoimmunes*. Paris : Elsevier, 1997 : 91.
- [195] Harvey GR, Butts S, Rands AL, Patel Y, McHugh NJ. Clinical and serological associations with anti-RNA polymerase antibodies in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1999 ; 117 : 395-402.
- [196] Hesselstrand R, Scheja A, Shen GQ, Wiik A, Åkesson A. The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2003 ; 42 : 534-40.
- [197] Tormey VJ, Bunn CC, Denton CP, Black CM. Anti-fibrillarin antibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2001 ; 40 : 1157-62.
- [198] Yang JM, Hildebrandt B, Luderschmidt C, Pollard KM. Human scleroderma sera contain autoantibodies to protein components specific to the U3 small nucleolar RNP complex. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 210-7.
- [199] Brouwer R, Vree Egberts W, Hengstman G, Raijmakers R, van Engelen B, Seelig Hans P, et al. Autoantibodies directed to novel components of the PM/Scl complex, the human exosome. *Arthritis Res* 2002 ; 4 : 134-8.
- [200] Jablonska S, Blaszczyk M, Jarzabek-Chorzelska M, Chorzelski T, Kolacinska-Strasz Z. Immunological markers of the subsets of systemic scleroderma and its overlap. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1991 ; 39 : 381-90.
- [201]. Ihn H, Yamane K, Yazawa N, Kubo M, Fujimoto M, Sato S, et al. Distribution and antigen specificity of anti-U1RNP antibodies in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1999 ; 117 : 383-7.
- [202] Laraki R, Bletry O. Sclérodermie systémique. In : Godeau P, Herson S, Piette JC, eds. *Traité de médecine interne*. Paris : Médecine-sciences Flammarion, 1996 : 131-6.

- [203] Yamane K, Ihn H, Kubo M, Kuwana M, Asano Y, Yazawa N, et al. Antibodies to Th/To ribonucleoprotein in patients with localized scleroderma. *Rheumatology* 2001 ; 40 : 683-6.
- [204] Ulanet DB, Wigley FM, Gelber AC, Rosen A. Autoantibodies against B23, a nucleolar phosphoprotein, occur in scleroderma and are associated with pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2003 ; 15 : 85-92.
- [205] Marrakchi H, Fazaa B, Gorgi Y, Jellouli A, Mokhtar I, Kamoun MR. Anticorps anti-phospholipides et sclérodémie systémique, à propos d'un cas avec revue de la littérature. *Tunisie Med* 1995 ; 73 : 149-52.
- [206] Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, Tojo T, Homma M. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 75-83.
- [207] Boffa JJ, Rossert J. Atteintes rénales sclérodermiques. *Rev Prat* 2002; 52 : 1910-4.
- [208] Subcommittee for scleroderma criteria of the American rheumatism association diagnostic and therapeutic criteria committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
- [209] Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Oct;44(10):1212-6.
- [210] Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. Systemic sclerosis sine scleroderma. Demographic, Clinical, and Serologic Features and Survival in Forty-Eight Patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:444-451.
- [211] Scussel Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Goulet JR, Rich E, Choquette D, Raymond Y, Senecal JL. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis : addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001;44:735-738.
- [212] LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988 Feb;15(2):202-5.
- [213] Leroy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1573-1576.
- [214] Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum*. 2000 Feb;43(2):444-51.
- [215] LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988 Feb;15(2):202-5.

- [216] Smith V, Decuman S, Sulli A, et al. Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement? a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1636–9.
- [217] Sulli A, Pizzorni C, Smith V, Zampogna G, Ravera F, Cutolo M. Timing of transition between capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2012 Mar;64(3):821-5.
- [218] Herrick AL, Cutolo M. Clinical implications from capillaroscopic analysis in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2595-604
- [220] Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizzone M, Vacher-Lavenu MC, Sibia 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;54:2243-9.
- [221] Salliot C, Mouthon L, Ardizzone M, Sibia J, Guillevin L, Gottenberg JE, et al. Sjogren's syndrome is associated with and not secondary to systemic sclerosis. *Rheumatol* 2007;46:321-6.
- [222] Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:123-9.
- [223] Caramaschi P, Biasi D, Volpe A, Carletto A, Cecchetto M, Bambara LM. Coexistence of systemic sclerosis with other autoimmune diseases. *Rheumatol Int* 2007;27:407-10.
- [224] Hudson M, Rojas-Villarraga A, Coral-Alvarado P, López-Guzmán S, Mantilla RD, Chalem P, et al. Polyautoimmunity and familial autoimmunity in systemic sclerosis. *J Autoimmun* 2008;31:156-9.
- [225] Steen VD. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Obstet Gynecol* 1999;94:15-20.
- [226] Galié N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.
- [227] Elhai M, Meune C, Avouac J, et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol (Oxford)* 2012;51:1017–26.
- [228] Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1809–15.
- [229] Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, et al. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum* 2013;65:1913–21.
- [19] Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R53.

- [230] Allanore Y, Caban J et Mouthon I . Sclérodermies , paris :Med line, 2007
- [231] Scussel-Lonzetti, L, Joyel F, Raynaud J-P, Roussin, RichE, Goulet J-R,Raymond Y, and Sénécal , J-L (2002).predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)* 81,154-167.
- [232] Fransen J, Popa-Diaconu D, Hesselstrand R, et al. Clinical prediction of 5-years survival in systemic sclerosis: validation of a simple prognostic model in EUS-TAR centres. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1788–92.
- [233] Pakas I, Ionnidis JP, Malagari K, Skopouli FN, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Cyclophosphamide with low or high dose of prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 2002; 29:298-304.
- [234] Paul Legendre ,Luc Mouthon. Université Paris Descartes, Service de Médecine Interne, Hôpital Cochin, Centre de Référence Maladies systémiques auto-immunes rares, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France ;juin 2015.
- [235] Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68:620–8.
- [236] Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655–66.
- [237] Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effect of one-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1026-34.
- [238] Frech TM, Shanmugam VK, Shah AA, et al. Treatment of early diffuse systemic sclerosis skin disease. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:166–71.
- [239] J. Serri , R. Legré , V. Veit , C. Guardia , A.-M. Gay. Intérêt de la toxine botulinique de type A dans le traitement des syndromes de Raynaud sévères secondaires à la sclérodermie systémique. *Annales de chirurgie plastique esthétique* 2013 ; 58, 658—662
- [240] Seibold J, Denton C, Furst D. Bosentan prevents occurrence but does not speed healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2005;52:4057 .
- [241] 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;50:3985-93.
- [242] Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Hsu VM, Carpentier P et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:32-8.

- [243] Jordan S, Distler JHW, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research(EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* 2014.
- [244] Hachulla E. Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire associée à la sclérodémie systémique *Rev Med Interne*. 2004; 25: 195-200.
- [245] Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2006; 130: 182-9.
- [246] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 346: 896-903.
- [247] Teixeira L, Servettaz A, Mehrenberger M, Noel L, Guillevin L, Mouthon L. Crise rénale sclérodermique. *Presse Méd* 2006 ;35 :1966-74.
- [248] Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ, et al. Cardiac involvement and treatment related mortality after non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Lancet* 2013;381:1116–24.
- [249] 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.
- [250] Sylvie Fournel, Sylviane Muller. Les auto-anticorps dans le lupus. *Revue : Lupus*. Volume 6, Numéro 7, 537-46, Août - Septembre 2000.
- [251] C. AUDIGIE, G. DUPONT, F. ZONZAIN. Principes des méthodes d'analyse biochimique: tome 2 / CI AUDIGIE 1992.
- [252] NOVA Lite® HEp-2. 704230, 704235
- [253] VECTOR LABORATORIES. VECTASTAIN troubleshooting guide.
- [254] SCHNELL and al. reduction of lipofuscin-like autofluorescence in fluorescently labeled tissue. *J. histochem. Cytochem*. 1999, 44, 719-730
- [255] Voller A, Bartlett A, Bidwell DE. Enzyme immunoassays with special reference to ELISA techniques. *J Clin Pathol*. 1978 Jun;31(6):507:20
- [256] Erickson, E., S. Najmeh, L. Keil, H. EL-Kadi, and V. DeBari. Reference calibrators for IgG antibodies to α 2-glycoprotein I: preparation, properties and availability to investigators. *Clinical Chemistry*, 42: 1116-1117, 1996.
- [257] QUANTA Lite® α 2GPI IgG ELISA 708665
- [258] Conclusions et recommandations révisées du Groupe de travail. Conférence de consensus *Helicobacter pylori* - Révision 1999. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:C95-C104.

- [259] Ho B, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Serologic testing. *Gastroenterol Clin N Am* 2000;29:853-62.
- [260] Carwile LeRoy E. Sclérodermie systémique. *Traité de médecine interne*. Paris : Flammarion 1997:1483-7.
- [261] 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.
- [262] Anna-Maria Hoffmann-Vold Øyvind Midtvedt Øyvind Molberg Torhild Garen Jan Tore Gran. *Rheumatology (Oxford)* (2012) 51 (9): 1600-
- [263] Jilie Magnant, Elisabeth Diot. *ScS : épidémiologie et facteurs environnementaux*, *presse Med.* 2006 ;35 ;1894-901.
- [264] Maureen D et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristic of systemic sclerosis in a large US population 2013; 10.1002/art11073.
- [265] Z. Aydi, I. et al Particularités épidémiologiques, cliniques et évolutives des pneumopathie interstitielle au cours de la sclérodermie systémique. *Rev pneumol clin* (2015)
- [266] Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, Tojo T, Homma M. Autoantibody reactive with three classes of RNA polymerases in sera from patients with systemic sclerosis. *J Clin Invest* 1993;91:1399-404.
- [267] Koenig M, Dieudé M, Senécal JL. Predictive value of antinuclear autoantibodies: the lessons of the systemic sclerosis autoantibodies. *Autoimmun Rev* 2008;7:588-93.
- [268] Diot E, Yalat C, Boissinot E, et al. Stratégie pour le diagnostic précoce de l'atteinte pulmonaire dans la sclérodermie systémique. *Rev Mal Respir* 2000 ; 17 : 1073-80.
- [269] Meyer O. Du syndrome de Thibierge-Weissenbach (1910) aux anticorps anti-centromère (1980). De la clinique à la biologie. *Ann Med Interne (Paris)* 1999 ; 150 : 47-52.
- [270] Huong Du Le T, Sauvaget F, Johanet C, et al. Anticorps Anti-Sc170 dans la sclérodermie systémique. *Ann Dermatol Venerol* 1990 ; 117 : 103-7.
- [271] B Admou, N Arji, F Seghrouchni, H Missoum, L El Fenniri, S Amghar, R El Aouad . Faible prévalence des anticorps anti-centromère dans la sclérodermie au Maroc (à propos de 272 cas) *Volume 65, numéro 3, Mai-Juin 2007*
- [272] Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, Shaftman SR, Tilley BC, Silver RM. Racial variation in clinical and immunological manifestations of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006 ; 33 : 263-8.
- [273] A. Lo Monaco, M. Bruschi, R. La Corte, S. Volpinari, F. Trotta. Epidemiology of systemic sclerosis in a district of northern Italy. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 (Suppl. 65): S10-S14.
- [274] Pope JE. The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon: a practical approach. *Drugs* 2007;67(4):5 17-25.

[275] 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.

[276] Al-Adhadh RN, Al-Sayed TA. Clinical features of systemic sclerosis. *Saudi Med J* 2001;22:333-6.

[277] Sharma VK, Trilokraj T, Khaitan BK, Krishna SM. Profile of systemic sclerosis in a tertiary care center in North India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72:416-20

[278] KOH ET, GLADMAN DD, ABU-SAKRA M, Pulmonary in systemic sclerosis : an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol*, 1996 , 35:989-93

[279]ALTMAN RD, MEDSGER TA JR, BLOCH DA ET coll. Predictors of survival in systemic sclerosis, *Arthritis rheum*, 1991, 34:403-13

[280]E.HACHULLA. Maladie systémiques, entendu et note. CONGRES ACR 2001(nov). San francisco. *Rev Med Interne*, 2002,23 :243-56

[281]U A Walker, A Tyndall, L Czirják, C Denton, D Farge-Bancel, O Kowal-Bielecka, U Müller-Ladner, C Bocelli-Tyndall, and M Matucci-CerinicClinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database.*Ann Rheum Dis*. 2007 Jun; 66(6): 754–763.

[282]Arni Jon Geirsson, Kristjan Steinsson, SveinnGuamundsson, Vigft6s Sigurasson.Systemic sclerosis in Iceland. A nationwide epidemiological study.*Annals of the Rheumatic Diseases* 1994; 53: 502-505

Résumé:

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune (MAI) rare. Elle est caractérisée par une fibrose tissulaire et une vasculopathie, responsables de lésions systémiques et cutanées, et par l'existence de marqueurs biologiques d'auto-immunité. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intérêt diagnostique et pronostic des auto-anticorps au cours de la ScS.

Nous avons mené une étude rétrospective sur 30 patients atteints de ScS répondant aux critères de ACR/EULAR 2013, nous avons essayé de tracer le profil épidémiologique, clinique et biologique des différents aspects cutanés et systémique de ScS. l'âge moyen des patients était de 41.37 ans et une nette prédominance féminine (90 %). Les manifestations cliniques ont été révélatrices dans les deux formes. Sur le plan biologique, les AAc anti-Scl70 et ACA sont les plus retrouvés. Les AAc anti-Scl70 sont plus fréquents dans la forme diffuse, alors que les ACA sont plus fréquents dans la forme limitée.

Nos résultats illustrent la sévérité de cette maladie auto-immune qui engage dans certains cas le pronostic vital d'où la nécessité de l'organisation d'une prise en charge multidisciplinaire.

Mots clé : sclérodermie systémique, Scl70, ACA, fibrose, étude rétrospective

Abstrat :

Systemic Scleroderma (SSC) is a rare autoimmune disease (MIA). It is characterized by tissue fibrosis and vasculopathy, responsible for systemic and cutaneous lesions, and by the existence of biological markers of autoimmunity. The objective of this work is to evaluate the diagnostic and prognostic value of autoantibodies during SSC.

We conducted a retrospective study of 30 patients with SSC meeting the criteria of ACR / EULAR 2013 and attempted to plot the epidemiological, clinical and biological profile of the various cutaneous and systemic aspects of SSC. The mean age of the patients was 41.37 years and a clear female predominance (90%). Clinical manifestations were revealing in both forms. On the biological level, anti-Scl70 and ACA AAc are the most recovered. Anti-Scl70 AAc are more common in the diffuse form, whereas ACAs are more frequent in the limited form.

Our results illustrate the severity of this autoimmune disease, which in some cases involves the prognosis of life, hence the need to organize multidisciplinary care.

NOM ET PRENOM 1 : BENAOUDA Nour El Houda Adresse Mail : Nourpharm22@gmail.com	NOM ET PRENOM 2: BENGALLA Hadjer Adresse Mail: Hadjerben153@gmail.com
--	--

Résumé:

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune (MAI) rare. Elle est caractérisée par une fibrose tissulaire et une vasculopathie, responsables de lésions systémiques et cutanées, et par l'existence de marqueurs biologiques d'auto-immunité. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intérêt diagnostique et pronostic des auto-anticorps au cours de la ScS.

Nous avons mené une étude rétrospective sur 30 patients atteints de ScS répondant aux critères de ACR/EULAR 2013, nous avons essayé de tracer le profil épidémiologique, clinique et biologique des différents aspects cutanés et systémique de ScS. L'âge moyen des patients était de 41.37 ans et une nette prédominance féminine (90 %). Les manifestations cliniques ont été révélatrices dans les deux formes. Sur le plan biologique, les AAc anti-Scl70 et ACA sont les plus retrouvés. Les AAc anti-Scl70 sont plus fréquents dans la forme diffuse, alors que les ACA sont plus fréquents dans la forme limitée.

Nos résultats illustrent la sévérité de cette maladie auto-immune qui engage dans certains cas le pronostic vital d'où la nécessité de l'organisation d'une prise en charge multidisciplinaire.

Mots clé : sclérodermie systémique, , Scl70, ACA, fibrose, étude rétrospective

Abstrat :

Systemic Scleroderma (SSC) is a rare autoimmune disease (MIA). It is characterized by tissue fibrosis and vasculopathy, responsible for systemic and cutaneous lesions, and by the existence of biological markers of autoimmunity. The objective of this work is to evaluate the diagnostic and prognostic value of autoantibodies during SSC.

We conducted a retrospective study of 30 patients with SSC meeting the criteria of ACR / EULAR 2013 and attempted to plot the epidemiological, clinical and biological profile of the various cutaneous and systemic aspects of SSC. The mean age of the patients was 41.37 years and a clear female predominance (90%). Clinical manifestations were revealing in both forms. On the biological level, anti-Scl70 and ACA AAc are the most recovered. Anti-Scl70 AAc are more common in the diffuse form, whereas ACAs are more frequent in the limited form.

Our results illustrate the severity of this autoimmune disease, which in some cases involves the prognosis of life, hence the need to organize multidisciplinary care.