

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie animale

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان.

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie  
**Filière :** Science Biologiques  
**Spécialité :** Immunologie Cellulaire et moléculaire

N° d'ordre :  
N° de série :

Intitulé :

---

**Etude épidémiologique de la sclérodémie systémique**

---

**Présenté par :** BOUFATIS Meriem  
FOUGHALI Asma  
ZAHRAOUI Nazim

**Le 29/06/2022**

**Jury d'évaluation :**

**Encadreur :** MECHATI Chahinez (MAA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Co-encadreur :** DEBBACHE HLNS (MCA-Centre Hospitalo-Universitaire Constantine).

**Examineur 1 :** CHETTOUM Aziez (Pr- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur 2 :** MESSAOUDI Saber (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire**  
**2021 – 2022**

## ***Remerciements***

*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements et notre gratitude à notre encadreur **Mme Machati chahinez**, de nous suivre, accompagner et guider pour la réalisation de ce mémoire.*

*Nous adressons nos respectueux remerciements aux membres du jury **Mr CHETTOUM Aziezet Mr MESSAOUDI Saber**  
D'avoir accepté d'examiner notre modeste travail*

*A **Mme DABACHE HLNS**, notre encadreur à l'hôpital CHUC  
Et le Chef de service de Médecine interne **Mr KITOUNI**, de nous accueillir au sein leur service afin de réaliser notre mémoire*

# *Dédicaces*

*A mes très chers parents*

**TABTACHI BAYA et ZAHRAOUI MAHMOUD**

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

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

*A vous mes frères et sœurs*

*Qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.*

*A toute la famille ZAHRAOUI et TABTACHI, oncles et tantes,*

*cousins et cousines maternels et paternels :*

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

*A mes très chères amies :*

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

*Sans oublier mon binôme **ASMA FOUGHALI** et **MERIEM BOUFATIS** pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de cette mémoire*

*Merci pour leurs amours et leurs encouragements.*

**ZAHRAOUI NAZIM**

*Je dédie cette thèse à mes très chers parents **Mohamed el Saleh et Soraya**, pour leur présence en toutes circonstances et pour leurs sacrifices. Je vous offre toutes mes réussites et tous les mérites et je vous serez éternellement dévoué.*

*À ma grande mère **Roukaya** et à la mémoire de mon grand père **MOUSTAFA** qui était un deuxième père pour moi, tu resteras toujours dans mon cœur.*

*À ma deuxième maman, ma tante **Fayrouza**, qui avait l'habitude de donner ce sentiment de sympathie dans les moments les plus cruels que j'ai traversé.*

*À mes sœurs **Rayen** et **Lina** qui ne m'ont jamais quitté et la gratitude toute particulière à mon petit frère **Farés** que j'aime beaucoup.*

*J'accorde ce travail à mes cousines **Chahinez, Safinez, Arris et Maya** sans oublier ma meilleur amie **Meriem**, je vous adore.*

*Je remercie vivement et chaleureusement mes binômes **Zahraoui Nazim** et **Foughali Asma** pour leur soutien et encouragement, Merci d'avoir été toujours présent.*

**BOUFATIS MERIEM**

A mes très chers parents

**Salhi Badaoui et Foughali Zahiya**

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

Mes chers parents

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

A Mes cousins

**Micha, Bouheina, Ikram, Choubaila, Wdjane, Chaima ,Rim ,kenza ,Boutheina ,Taouba ,Allae ,aya**

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

A ma chère tante Hayat

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

À l'Oncle de l'Expatrié

*Montrez-vous ce travail pour me soutenir et m'encourager toujours à venir en avant combien je voulais que vous soyez avec moi le jour de ma graduation, comme je l'étais avec moi sur mon premier jour à l'université. Je souhaite à Dieu de vous garder en bonne santé et d'être parmi nous dès que Dieu le voudra.*

A ma chère grand-mère

*Je te dédie le fruit de mon travail pour ton amour pour moi et pour ta présence à mes côtés tout le temps. J'espère que Dieu te guérira et t'accordera bien-être et longue vie.*

À feu mon grand-père

*J'espérais que vous partageriez ma joie et assisteriez à mon jour de remise des diplômes, mais le destin l'a empêché. J'espère que Dieu bénira votre âme pure.*

A mes très chères amies

**Meryem ,Ines,Nihed ,Maria, Khadija ,Alem ,Aya,  
Maroua,Yousra,Amine ,Yousra ,souheila**

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

*A toute la famille Foughali et Salhi, oncles et tantes, cousins et cousines maternels et paternels :*

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

A mes binômes

**Boufatis Meryam et Zahraoui Nazim**

*Je voudrais vous remercier de votre collaboration et de votre compréhension au cours de la préparation de ces travaux, comme je voudrais vous remercier pour tous ces beaux moments. Ensemble, nous avons dépassé les moments difficiles et un autre moment heureux et nous avons atteint les derniers trimestres.*

*Je vous souhaite beaucoup de succès dans votre carrière*

**FOUGHALI ASMA**

# Sommaire

## *Liste des abréviations*

## *Liste des figures*

## *Liste des tableaux*

Introduction.....	1
<b>I. La sclérodermie systémique.....</b>	<b>3</b>
1. Définition .....	3
2. Epidémiologie.....	3
<b>II. La physiopathologie de la sclérodermie systémique.....</b>	<b>4</b>
1. Le dysfonctionnement endothélial dans la sclérodermie systémique.....	4
1.1 .Anomalies fonctionnelles.....	4
1.2. Les anomalies structurales.....	5
2. Les anomalies immunitaires.....	6
2.1. Les lymphocytes T.....	6
2.2. Les lymphocyte B.....	7
2.3. Immunité innée.....	8
3. Fibrogènes au cours de la sclérodermie systémique.....	9
3.1. Les fibroblastes.....	9
3.2. Anomalies de la matrice extracellulaire.....	9
<b>III. Les facteurs de risque de la sclérodermie systémique.....</b>	<b>11</b>
1. Les facteurs génétiques associés à la SCS.....	11
2. Polymorphismes nucléotidiques simples.....	11
3. Épигénétique.....	12
4. Les facteurs environnementaux .....	13
<b>IV. Les critères de la classification de la SCS.....</b>	<b>13</b>
<b>V. Les manifestations cliniques de la sclérodermie systémique.....</b>	<b>14</b>
1. Les atteintes dermatologiques.....	14
1.1. Le phénomène de Raynaud (PR).....	14
1.2. La Sclérodactylie.....	15
1.3. Télangiectasie.....	15
1.4. Les ulcères digitaux.....	16
1.5. La calcinose.....	16

2. L'atteinte rénale.....	16
3. L'atteinte pulmonaire.....	17
4. L'atteinte cardiaque .....	17
5. L'atteinte digestive.....	18
6. L'atteinte muqueuse.....	18
7. L'atteinte du système nerveux.....	18
8. L'atteinte ostéo-articulaire.....	19
<b>VI. Le diagnostic de la sclérodermie systémique .....</b>	<b>20</b>
1. La capillaroscopie .....	20
2. La biopsie cutanée.....	21
3. Signes biologiques.....	21
4. Techniques d'évaluation de la peau sclérodermie forme.....	22
<b>VII. Traitement.....</b>	<b>22</b>
<b>Partie Pratique</b>	
1. Patients et méthodes.....	24
2. Paramètres étudiés.....	24
<b>Résultats et Discussion</b>	
1. Origine.....	25
2. La profession.....	25
3. Sexe .....	26
4. L'âge.....	27
5. La forme clinique de la sclérodermie.....	27
6. La forme clinique de la SCS selon sexe.....	28
7. L'âge d'apparition des premiers symptômes.....	28
8. Le groupe sanguin.....	28
9. Les examens biologiques.....	30
10. Les auto-anticorps.....	30
11. Les maladies auto-immunes.....	31
12. Les examens radiologiques.....	32
13. Les manifestations cliniques.....	33
14. Le traitement.....	39
<b>Conclusion.....</b>	<b>42</b>
<b>Référence biographiques.....</b>	<b>44</b>
<b>Résumé .....</b>	<b>50</b>



## Liste des abréviations

- AAC:** Auto Anticorps  
**AAN:** Agglutinins Ant-inucléaires  
**ACR:** American College of Rheumatology  
**ADN:** Acide Désoxyribonucléique  
**ARN:** Acide Ribonucléique  
**CE :** Cellules Endothéliales  
**CRS:** Crise Rénale de la Sclérodermie  
**FOXP3:**Forkhead box P3  
**GIT:** Gastrointestinal Tract  
**GM-CSF:** Granulocyte/Macrophage Colony stimulating Factor  
**HDAC:** Histone Deacetylases  
**HTAP:** Hypertension Artérielle Pulmonaire  
**Ig IV:** Immunoglobulines Intraveineuses  
**MIR-21:** Micro-ARN 21  
**MMP :** Matrix Métalloprotéinases  
**MTX:** Méthotrexate  
**PDFG:** Platelet-Derived Growth Factor  
**PDI :** Pneumopathie Interstitielle Diffuse  
**PGL-2:** Projective Linear Group  
**PR :** Polyarthrite Rhumatoïde  
**RGO :** Reflux Gastrooesophagien  
**RP :** Phénomène de Raynaud  
**ScS:** Sclérodermie Systémique  
**ScSd :** Sclérodermie Systémique Diffuse  
**ScSl :** Sclérodermie Systémique Limitée  
**SFRP1:** Secretedfrizzled-Relatedprotein 1  
**SGS:** Syndrome de Sjögren  
**TGF- $\beta$ :** Transforming Growth Factor  
**TLR:** Toll-Like Receptor  
**TNF $\alpha$ :** Tumor Necrosis Factor  
**U1RNP:**U1 ribonucleoprotein  
**UD :** Ulcères Digitaux  
**UPA :** Urokinase-type Plasminogenactivator  
**VEGF:** facteur de croissance endothéliale

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> rôles du lymphocyte T dans la sclérodermie systémique.....	8
<b>Figure 2:</b> Synthèse physiopathologique.....	11
<b>Figure 3:</b> Atteintes viscérales et manifestations cliniques principales associées à la sclérodermie systémique.....	14
<b>Figure 4:</b> Le phénomène de Raynaud.....	16
<b>Figure 5:</b> Télangiectasie au cours de la sclérodermie systémique.....	17
<b>Figure 6:</b> Radiographie des mains arthropathie des interphalangiennes distales et trapézométacarpiennes, calcifications multiples des tissus mous.....	21
<b>Figure 7:</b> Répartition des patients selon l'origine.....	27
<b>Figure 8:</b> Répartition des patients selon la profession.....	27
<b>Figure 9:</b> Répartition des patients selon le sexe.....	28
<b>Figure 10:</b> Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	29
<b>Figure 11:</b> Répartition des patients selon la forme clinique de la SCS.....	29
<b>Figure 12:</b> Répartition de la forme clinique de la SCS selon sexe.....	30
<b>Figure 13:</b> L'âge d'apparition des premiers symptômes.....	31
<b>Figure 14:</b> L'âge d'apparition des premiers symptômes selon la forme clinique de la SCS.....	31
<b>Figure 15:</b> Répartition selon le groupe sanguin.....	32
<b>Figure 16:</b> Répartition des examens biologiques selon la forme clinique de la SCS.....	32
<b>Figure 17:</b> Répartition des auto-anticorps selon la forme clinique de la SCS.....	33
<b>Figure 18:</b> Répartition des maladies auto immunes selon la forme clinique de SCS.....	34
<b>Figure 19:</b> Répartition selon les examens radiologiques.....	19
<b>Figure 20:</b> Répartition des catégories de manifestations cutanées selon la forme clinique de la SCS.....	20
<b>Figure 21:</b> Répartition de l'atteinte rénale.....	36
<b>Figure 22:</b> Répartition des catégories de l'atteinte cardio pulmonaire.....	37
<b>Figure 23 :</b> Fréquence de l'atteinte muqueuse selon la forme clinique de la SCS.....	37
<b>Figure 24:</b> Répartition des manifestations digestive selon la forme clinique de la SCS.....	38

<b>Figure 25:</b> Répartition des manifestations respiratoire selon la forme clinique de la SCS.....	<b>39</b>
<b>Figure 26 :</b> Fréquence de l'atteinte ostéo-articulaire selon la forme clinique de la SCS.....	<b>40</b>
<b>Figure 27 :</b> Répartition des traitements de la SCS.....	<b>41</b>

**Liste des tableaux**

**Tableau 1 : la prévalence et l'incidence de la sclérodémie systémique.....04**

# *Introduction*

La sclérodermie systémique est, par définition, une maladie systémique auto-immune rare, intégrant le groupe des connectivites. Elle est caractérisée principalement par une vasculopathie et une fibrose, affectant la peau et pouvant s'étendre à différents organes tels que les poumons, le cœur, le rein ou encore l'appareil digestif(**Kahaleh et al, 2012**).

La sclérodermie systémique (SCS) est à distinguer des formes de la sclérodermie localisée, appelée aussi Morphée, au cours desquelles la maladie est strictement limitée à la peau, ou tout au plus aux structures sous-jacentes (**Khanna ,2017**)

C'est une pathologie à distribution mondiale, mais dont l'épidémiologie est encore mal connue. Ceci est dû en partie à son polymorphisme clinique, qui peut aller de l'absence de l'atteinte cutanée dans la forme «sine Scleroderma » à une atteinte cutanée diffuse, ce qui est responsable d'une sous-estimation de son incidence et de sa prévalence (**Mouthon, 2010**)

La physiopathologie de la sclérodermie reste encore insuffisamment élucidée. Cependant, un fond de susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux sont incriminés dans son étiopathogénie. Les lésions endothéliales diffuses représentent l'atteinte dominante avec libération de nombreux médiateurs responsables du déclenchement de phénomènes inflammatoires et auto-immuns aboutissant à une production excessive de la matrice extracellulaire par les fibroblastes sous l'effet de facteurs de croissance et de cytokines, synthétisés par les lymphocytaires T, les cellules endothéliales et les fibroblastes (**Allanore , 2016**)

En pratique courante, le diagnostic est essentiellement clinique, supporté par un bilan paraclinique général qui a pour but de faire le bilan des atteintes systémiques et de mettre en évidence d'éventuelles pathologies auto-immunes associées.

La place du bilan immunologique est incontournable dans la démarche diagnostique de la sclérodermie du fait de son intérêt diagnostique et également pronostique (**Essaadouni et al, 2009**).

Nous avons réalisé une étude épidémiologique, descriptive et rétrospective au niveau du service de la médecine interne CHUC, portant sur 52 patients présentant de la sclérodémie systémique dans le but de :

- déterminer le profil immunologique de la sclérodémie systémique ;
- d'étudier les caractéristiques cliniques et paracliniques de la sclérodémie systémique ;
- identifier les formes clinico- immunologiques de la sclérodémie systémique

# *Partie bibliographique*



## **I. La sclérodermie systémique**

### **1. Définition**

La sclérodermie systémique (SCS) est une maladie auto-immune du tissu conjonctif, caractérisée par un durcissement et un épaissement de la peau, une évolution chronique, souvent progressive, et par une grande variabilité d'un patient à l'autre (**FerrettiMonsier, 2010**).

La cause exacte de cette pathologie reste insaisissable, mais est susceptible d'impliquer des facteurs environnementaux chez un individu génétiquement amorcé (**Trojanowska et al, 2015**)

Il existe deux formes phénotypiques majeures de SCS :

- **Une sclérodermie diffuse**, caractérisée par un épaissement généralisé de la peau avec une atteinte viscérale rapide et mortelle,

- **Une sclérodermie limitée**, caractérisée par des modifications cutanées, généralement confinées aux doigts et au visage, dans lesquelles une longue durée (généralement des décennies) peut s'être écoulée avant que la performance interne typique ne soit pleinement exprimée (**Rodnan, 1979**)

### **2. Epidémiologie**

La sclérodermie systémique est une maladie rare, avec une prévalence rapportée variante entre 30 et 440 par million d'habitants et une incidence de 0,6 à 23 nouveaux cas/million / an. Elle est plus fréquente en Amérique du Nord et en Australie, qu'en Europe, et elle l'est encore moins au Japon (Tableau 1)(**Barnes et al, 2012**)

Comme d'autres maladies auto-immunes, la sclérodermie systémique survient plus fréquemment chez les femmes, avec un pic d'apparition dans la cinquième décennie de la vie(**Trojanowska et al, 2015**)

**Tableau 1 : la prévalence et l'incidence de la sclérodémie systémique (Barnes, 2012).**

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

## **II La physiopathologie de la sclérodémie systémique**

La physiopathologie de la sclérodémie reste très complexe, mais plusieurs facteurs interviennent. Trois anomalies sous-jacentes ont été identifiées, troubles immunitaires (lymphocytes T), troubles de la fonction vasculaire (cellules endothéliales) et fibrose tissulaire diffuse (Joulal, 2018)

### **1. Le dysfonctionnement endothélial dans la sclérodémie systémique**

Les modifications vasculaires semblent précéder deux autres anomalies dans le développement de la maladie (Matucci-Cerinic et al, 2013)

Elles sont observées au cours de la SCS, affectant initialement les capillaires et les artères de petit diamètre. L'apoptose des cellules endothéliales (CE) semble être l'atteinte la plus précoce responsable du dysfonctionnement (lié à la réponse inflammatoire, de la coagulation et du tonus vasculaire) et de la structure (lié au remodelage et à l'angiogenèse). Son étiologie reste inconnue, mais plusieurs facteurs sont impliqués (facteurs génétiques, toxiques, infectieux, auto-immuns et métaboliques) (Fleischmajer et al, 1976).

#### **1.1 Les anomalies fonctionnelles**

Suite à leur activation, les CE sécrètent des cytokines pro-inflammatoires, déclenchant une cascade d'inflammation avec recrutement des leucocytes et d'infiltration des parois vasculaires, aggravant davantage les lésions endothéliales. Cet infiltrat cellulaire sera formé majoritairement par les lymphocytes T (T CD4+ au niveau du derme, T CD8+

au niveau des poumons), les lymphocytes B (responsables de la production des auto-anticorps) et des macrophages (**Fleischmajer et al, 1980**).

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

Ce déséquilibre se manifeste par une augmentation de la sécrétion d'endothéline I et une diminution de la sécrétion des vasodilatateurs, tels que l'oxyde nitrique et la prostacycline. Il favorise le vasospasme, exacerbe le phénomène ischémique associé à la libération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et perpétue les dommages endothéliaux(**Kahaleh et al, 2012**)

L'endothéline 1, en plus de son rôle de vasoconstricteur puissant, elle stimule la prolifération des fibroblastes et la production des collagènes, ainsi que la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires[( **Lippton , et al, 1989**),( **Frommer , et al,2008**)]

Chez les patients atteints de la SCS, elle est considérée comme une importante cible thérapeutique

L'équilibre coagulation/fibrinolyse est perturbé par les lésions vasculaires, en induisant l'activation des plaquettes, faisant perdre à l'endothélium son pouvoir anti-thrombotique et finalement par la capacité des cellules apoptotiques à déclencher les cascades de coagulations via la libération du facteur tissulaire (**Cerinic et al. 2003**)

.La résultante est une microangiopathie thrombotique avec remodelage vasculaire aberrant, contribuant à l'entretien des phénomènes lésionnels (**Greeno et al, 1996**)

## **1.2. Les anomalies structurales**

Le remodelage vasculaire est initié en réponse aux lésions endothéliales et à l'infiltration leucocytaire de la paroi vasculaire. Une réparation défectueuse va entraîner une prolifération de l'intima et une diminution de la lumière vasculaire, voire une oblitération des vaisseaux. Cela va aggraver les phénomènes ischémiques et la production des radicaux libres, qui sont eux-mêmes cytotoxiques pour la cellule endothéliale, et ainsi de suite. L'activation de fibroblastes (médiée par le TGF $\beta$ ) et leur différenciation en

myofibroblastes avec la production excessive de la matrice extracellulaire ont été incriminées dans ce processus (**Matucci-Cerinic et al, 2013**)

L'angiogenèse est affectée au cours de la sclérodémie systémique. Dans des conditions normales, l'ischémie tissulaire provoque la libération de plusieurs facteurs de croissance, y compris le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Ceci, comme son nom l'indique, initie la prolifération d'CE et la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Ce n'est pas le cas pour les patients atteints de SCS, malgré des taux élevés de VEGF(**Bielecki et al, 2011**)

Il existe un manque de compensation qui entraîne une augmentation des pertes capillaires, ce qui explique certaines des lésions observées, notamment les ulcères digitaux, la crise rénale sclérodémique et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Après l'échec de l'angiogenèse, la vasculogenèse intervient comme ultime moyen de réparation des lésions endothéliales. Cependant au cours de la SCS, non seulement la structure de la moelle osseuse est altérée par les processus fibrotiques et réduction de la vascularisation, mais la reconnaissance des antigènes vasculaires libérés par les cellules apoptotiques, induit une réaction auto-immune dirigée contre les CE circulantes, ce qui pourrait expliquer le taux diminué de ces dernières chez les patients atteints de SCS, même à un stade précoce, et par conséquent l'action manquante de la vasculogenèse[(**Bielecki , et al,2011**),(**Avouac J, et al, 2011**)].

## **2. Les anomalies immunitaires**

### **2.1. Les lymphocytes T**

Les interventions du système immunitaire commencent aux premiers stades de la maladie et affectent à la fois l'immunité innée et adaptative. Les lymphocytes T (LT) sont activés dans les premiers stades de la SCS par l'un des éléments suivants :

- Activation non spécifique : via les cytokines.
- Activation spécifique : la reconnaissance de l'antigène est détectée par la prolifération oligoclonale des LT dans la peau du patient (**Sakkas et al, 2002**).

La nature de l'antigène responsable n'a pas été identifiée, mais certains sont suspectés.

Une variation de l'équilibre des profils Th1/Th2 a été observée en fonction du lieu de l'atteinte et le stade de la maladie (**Sakkas et al, 2006**)

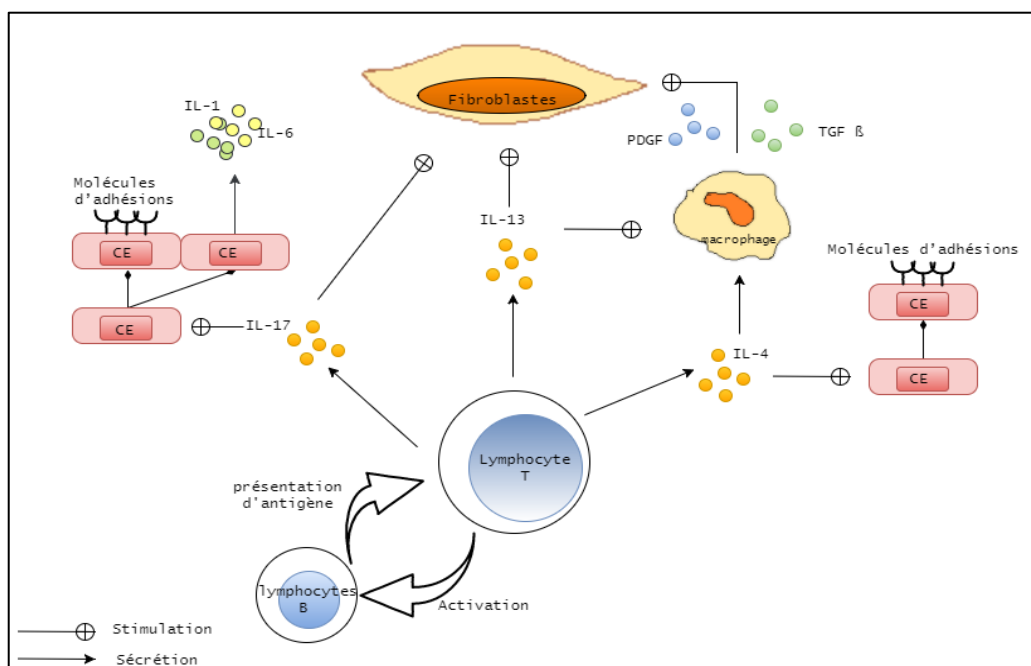
Aux stades précoces de la maladie, une déviation vers le profil Th2 a été observée au niveau de la peau et des parois vasculaires avec libération de cytokines principalement (Mavalia et al, 1997) :

- **L'IL4** : augmente la synthèse de collagène et l'expression des molécules d'adhésion par les fibroblastes et favorise l'infiltration de la paroi vasculaire tout en antagonisant l'effet antibiotique de l'interféron gamma (IFN $\gamma$ ).

- **IL13** : peut agir sur les fibroblastes soit directement, soit par stimulation des macrophages (synthétisant PDGF (*PlateletDerivedGrowth Factor*) et TGF $\beta$ ).

- **IL17** : favorise la prolifération des fibroblastes par les cellules endothéliales et l'expression des molécules d'adhésion et des cytokines pro-inflammatoires IL1 et IL6(Sakkas et al, 2006)

En plus de leur action sur les macrophages et les cellules endothéliales, les LT interviennent aussi dans l'activation des lymphocytes B (LB) (figure1).



**Figure 1 : rôles du lymphocyte T dans la sclérodémie systémique (Joulal H, 2018)**

## 2.2. Les lymphocytes B

Le mécanisme d'activation des LB dans la sclérodémie systémique n'a pas été entièrement élucidé, mais plusieurs antigènes exogènes et/ou endogènes ont été incriminés. Cette activation conduit à l'expression des marqueurs CD19 avec une production aberrante d'auto-anticorps impliqués dans trois processus clés de la SCS.

La phagocytose des cellules apoptotiques par les macrophages et les cellules dendritiques (ou à défaut le relargage de leurs contenus cellulaires peut-être à l'origine de la reconnaissance des antigènes vasculaires par le système immunitaire et la production d'auto-anticorps notamment des anticorps anti-cellules endothéliales , qui vont favoriser l'expression des molécules d'adhésion des CE (activation des CE), la production de l'IL1 et par conséquent l'amplification de la réponse inflammatoire avec infiltration des parois vasculaires, ainsi que l'apoptose des CE(**Carvalho et al, 1996**).

Suite à cette apoptose, la libération et la reconnaissance de certaines molécules nucléaires peut également être à l'origine de la production des anticorps antinucléaires (AAN). Les protéines ciblées par ces anticorps incluent : l'ADN-topoisomérase I (anti-Scl 70), les centromères, les ARN polymérases, PM-Scl et certaines unités RNP. Autres études suspectent le rôle d'une réaction croisée suite à un épisode infectieux peut jouer un rôle dans la genèse de ces auto-anticorps (**Radić et al,2010**)

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

- Stimulation des fibroblastes ; par les anticorps anti-fibrilline (facilitation de la sécrétion du TGF $\beta$ ) et anticorps anti-fibroblastes (via production IL1 et IL6)(**Zhou et al, 2005**).

- Inhibition de la dégradation de la matrice extracellulaire ; par les anticorps anti-MMP(**Nishijima , et al, 2004**).

### **2.3. L'immunité innée**

Après leur recrutement, les macrophages et les cellules dendritiques infiltreront la paroi vasculaire. La reconnaissance des modèles moléculaires associés aux lésions vasculaires (ou DAMP) par les récepteurs TLR initie une réponse immunitaire innée et sécrète de multiples facteurs pro-fibrotiques, dont l'IL1 et l'IL6, le TGF $\beta$ , le PDGF et le MCP 1.

Dans les cellules dendritiques, les macrophages sont également impliqués dans la reconnaissance et la présentation des antigènes EC apoptotiques, reconnaissance qui est assurée par les récepteurs TLR qui permettent l'activation des cellules immunitaires adaptatives. Les mastocytes peuvent également interférer avec la sécrétion d'histamine et d'IL-4, qui peuvent être impliquées dans le processus fibrotique (**Servettaz et al, 2006**).

### **3. Les fibrogènes au cours de la sclérodermie systémique**

La fibrose est la troisième anomalie la plus importante de la SCS. Elle se caractérise par l'accumulation de composants de la matrice extracellulaire, en particulier le collagène, qui joue un rôle dans le remplacement des tissus par du tissu conjonctif dur et dans la modification de la structure de divers organes qui altèrent leur fonction et leur vitalité(Varga et al, 2007).

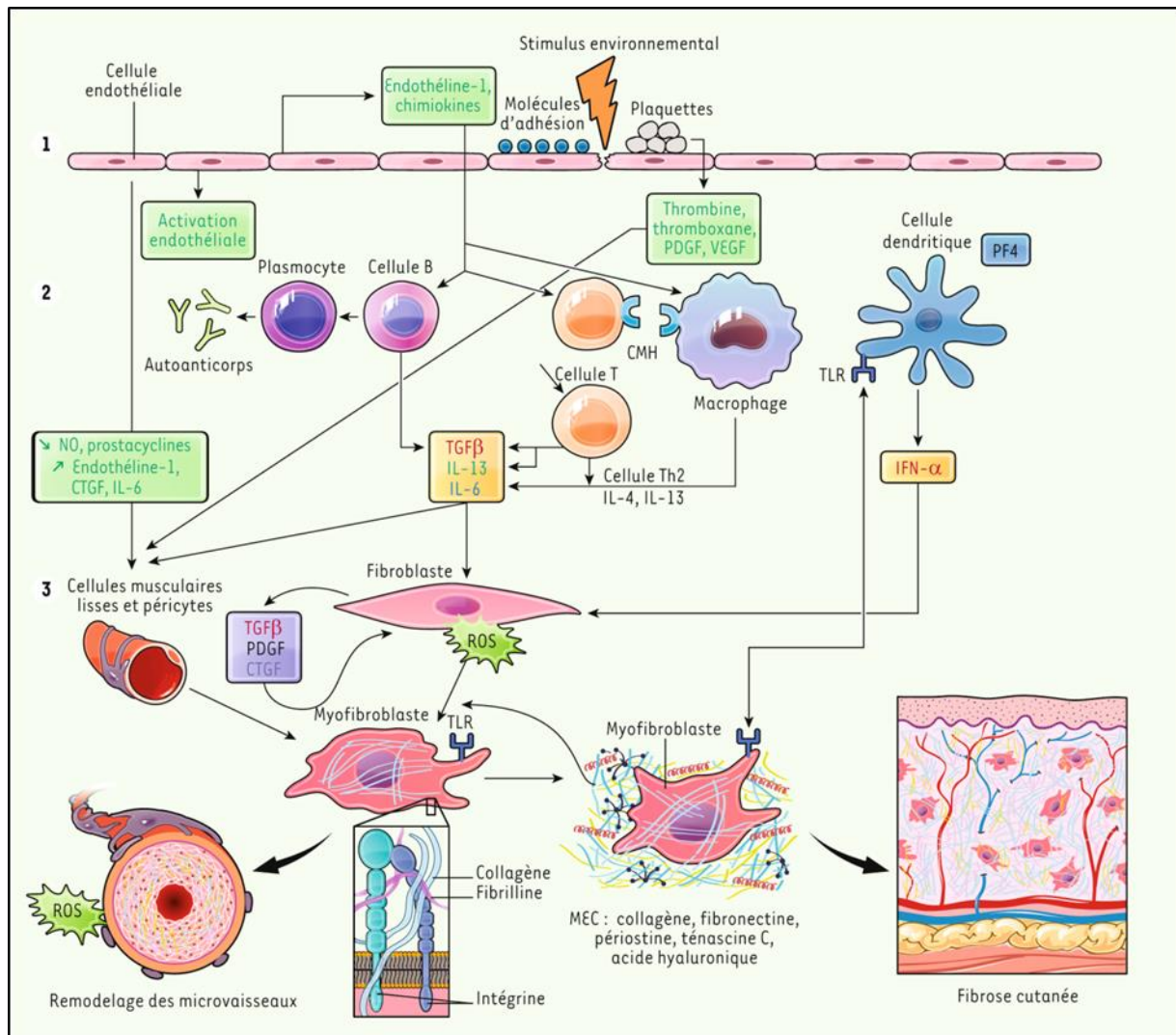
#### **3.1.Les fibroblastes**

Les fibroblastes sont les cellules majeures du tissu conjonctif, assurant la production et la dégradation des protéines de la matrice extracellulaire 1, impliquées dans la réponse inflammatoire en synthétisant des molécules adhérentes et stimulantes de la sécrétion des cytokines, et de la différenciation des myofibroblastes en cellules libérant du TGF $\beta$ . C'est un acteur important dans le processus de fibrose (Wipff et al, 2007).

Les fibroblastes ne sont pas seulement la cible de l'action de divers facteurs libérés au cours des deux premiers processus, mais aussi certaines anomalies endogènes des fibroblastes ont été mises en évidence chez des patients atteints de sclérodermie systémique (Servettaz et al, 2006).

#### **3.2. Les anomalies de la matrice extracellulaire**

En plus de son rôle de réservoir de facteurs de croissance (TGF $\beta$ , CTGF), les anomalies de la synthèse de la matrice extracellulaire jouent également un rôle dans la promotion de la fibrogenèse , notamment par la baisse du taux des molécules assurant sa dégradation (les MMP) et la hausse de leurs inhibiteurs (TIMP) [(Varga et al, 2007),(Peng et al, 2012)].



**Figure 2 : Synthèse physiopathologique(Yannick, 2016).**

L'activation fibroblastique qui conduit à la fibrose caractéristique de la SCS résulte de lésions microvasculaires avec agression endothéliale accompagnée d'une réaction inflammatoire et immunitaire dérégulée. Étape 1. Activation endothéliale, perméabilité, expression de molécules d'adhésion et dépôt de plaquettes conduisent à la synthèse de vasomodulateurs, de cytokines, de facteurs de croissance et de chimiokines. Étape 2. Différentes cellules inflammatoires et immunitaires sont recrutées et activées. Elles produisent de l'interféron de type 1, des cytokines Th2, de l'interleukine 6, des facteurs de croissance et des autoanticorps. Étape 3. Les fibroblastes sont activés par ces stimulus, produisent de la matrice de façon dérégulée, se différencient en myofibroblastes qui entretiennent le processus avec une matrice désorganisée, des troubles métaboliques en réponse au stress mécanique et à l'hypoxie, une production d'espèces réactives de l'oxygène et de facteurs de croissance conduisant au remodelage vasculaire et à la fibrose tissulaire. PDGF : platelet-derived growth factor ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; CTGF : connective tissue growth factor ; TGF $\beta$  : transforming growth factor-beta ; TLR : toll-like receptor ; MEC : matrice extracellulaire ; PF4 : platelet factor 4 ; IFN- $\alpha$  : interféron alpha ; ROS : espèces réactives de l'oxygène ; IL : interleukine ; NO : monoxyde d'azote. Les critères de classification de la sclérodémie systémique.



### **III Les facteurs de risque de la sclérodermie systémique**

#### **1. Les facteurs génétiques associés à la SCS**

Des données convergentes ont montré une susceptibilité génétique dans la SCS. Il existe ainsi un sur-risque familial (risque de récurrence proche de 13 pour les apparentés de premier degré et de 15 pour les frères et sœurs). Cependant, une étude réalisée sur des jumeaux (42 paires dont 24 sont monozygotes) a montré une faible concordance pour l'expression clinique de la maladie (4,7%). Il existe cependant une forte corrélation entre la présence d'anticorps antinucléaires et le profil d'expression génique de fibroblastes dermiques en culture **(Dieudé et al, 2015)**.

#### **2. Polymorphismes nucléotidiques simples**

Des études d'association gène-candidat, puis de génome entier (*genome-wide association study*, GWAS) et par immuno-*chip* (puces à ADN) ont mis en évidence un certain nombre de gènes de susceptibilité associés à la maladie.

Différents polymorphismes nucléotidiques simples (SNP, *single nucleotidic polymorphisms*) dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ont en effet été identifiés, avec des associations surtout liées aux différents auto-anticorps exprimés. Hormis celles définies pour le CMH, les associations les plus robustes portent sur des gènes impliqués dans les régulations de l'immunité et les plus solidement identifiés concernent *IRF5* (*interferon regulatory factor 5*) et *STAT4* (*signal transducer and activator of transcription 4*) **[(Radstake et al, 2010), (Allanore et al, 2011)]**.

Toutefois, les variants sont la plupart du temps situés dans des régions non codantes des gènes et sans prédiction de fonction régulatrice. Ainsi, aucun variant causal n'est identifié et les conséquences biologiques des variants restent incertaines. De plus, la plupart des gènes mis en évidence sont également associés à d'autres maladies auto-immunes plus ou moins proches de la SCS, définissant ce que l'on appelle « l'auto-immunité partagée ». Une des questions clés qui demeure sans réponse est de comprendre la raison pour laquelle des maladies telles que la SCS, le lupus systémique ou les thyroïdites, bien qu'ayant des bases génétiques proches, s'expriment par des phénotypes si différents. De nouvelles études seront donc nécessaires pour mieux identifier les facteurs génétiques en cause, leur architecture exacte (épistasie), leur rôle et leurs interactions avec les facteurs d'environnement **[(Radstake et al, 2010), (Allanore et al, 2011)]**.

### 3. Épigénétique

La contribution modeste des facteurs génétiques identifiés à ce jour a conduit à explorer le rôle des modifications épigénétiques qui influencent l'expression des gènes sans modifier le code génétique.

Une approche de séquençage à large échelle de la méthylation de l'ADN sur l'ensemble du génome, réalisée à partir de la culture de fibroblastes, a révélé de grandes différences de méthylation des îlots CpG (Zones riches en dinucléotide CG, cibles de la méthylation), entre des patients présentant une SCS et des sujets contrôles. Par ailleurs, deux facteurs transcriptionnels participant aux régulations épigénétiques (KLF5 [*kruppel-like factor 5*] et FLI1 [*friendleukemiaintegration 1*]) ont été identifiés chez les patients. Ils sont impliqués dans la SCS en modulant l'expression de gènes de fibrose, ce qui est conforté par des études réalisées dans des modèles de souris transgéniques, dans lesquels l'inactivation de ces deux gènes se traduisait par le phénotype particulier de la SCS (Noda et al, 2014).

Des excès de méthylation ont également été observés au niveau de différents gènes régulant les fonctions des fibroblastes dont plusieurs acteurs de la voie Wnt : DKK (*dickkopf WNT signallingpathwayinhibitor 1*), WIF1 (*WNT inhibitory factor 1*), SFRP1 (*secretedfrizzled-relatedprotein 1*). Des modifications de méthylation de l'ADN de certains gènes exprimés par les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> ont aussi été mises en évidence : DNMT1 (*DNA cytosine-5-methyl-transferase 1*) et FOXP3 (*forkhead box P3*). De même, des modifications post-traductionnelles des histones ont été suggérées, impliquant les HDAC (*histone deacetylases*) dans la réponse profibrosante dans plusieurs modèles.

Les micro-ARN (*miRNA*) sont des ARN non codants constitués de 18 à 23 nucléotides qui interviennent dans la régulation de l'expression des gènes. Dans la SCS, un rôle possible des miR-21 (micro-ARN 21) et miR-29 a été décrit. Plus récemment, l'activité antifibrosante de miR-193b, par une action notamment sur le remodelage vasculaire et impliquant uPA (*urokinase-type plasminogenactivator*) et le TGFβ, dans sa régulation, a été mise en évidence *in vitro* et *in vivo*, dans différents modèles animaux (Iwamoto et al, 2016).

#### **4. Les facteurs environnementaux**

On sait peu de choses sur les expositions environnementales, nutritionnelles et liées au mode de vie qui peuvent contribuer au développement de la sclérodermie systémique chez les personnes génétiquement prédisposées. Bien que fumer et boire de l'alcool n'augmentent pas le risque de maladie, l'exposition professionnelle à la poussière de silice, au chlorure de vinyle et aux solvants organiques peut être un facteur utile dans cette maladie. Cependant, l'absence de combinaisons fortes de troubles temporels ou spatiaux correspond à l'importance de ces troubles. Facteurs causant la sclérodermie systémique (**Chaudhary, 2011**).

Des virus et d'autres agents infectieux peuvent être impliqués et ont été étudiés en tant que stimuli environnementaux potentiels. Les anticorps sériques de certains patients étaient spécifiques de l'épitope UL94 du virus de l'herpès à expansion cellulaire. L'infection virale peut jouer un rôle pathogène dans la sclérodermie systémique en provoquant des lésions vasculaires et la prolifération des fibroblastes. De plus, de l'ARN provenant du virus Epstein-Barr, un autre membre de la famille des Herpesviridae, a été trouvé dans des fibroblastes et des myofibroblastes dans des lésions fibrotiques (**Farina, 2014**).

#### **IV. Les critères de la classification de la SCS**

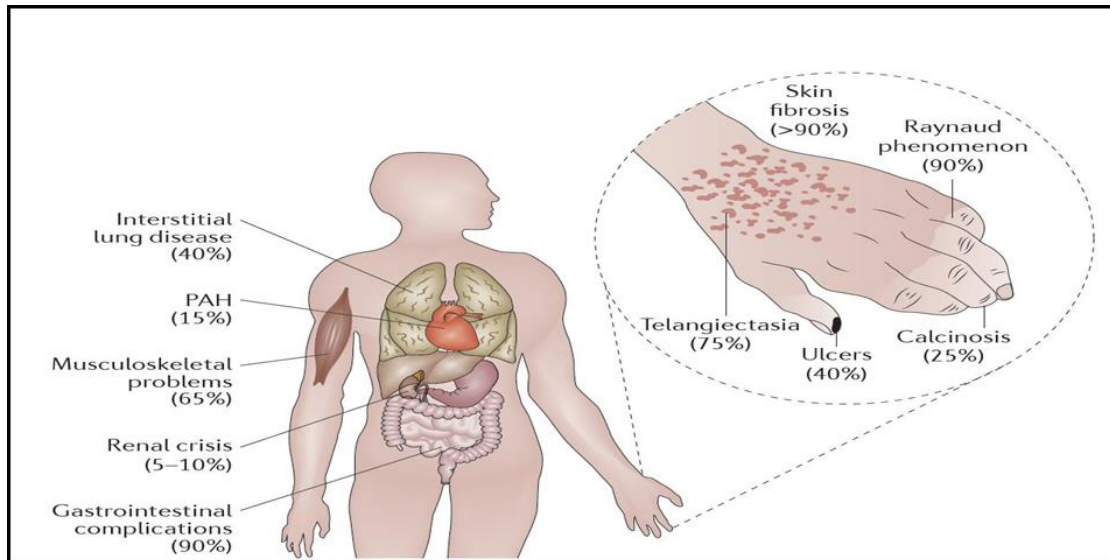
Les premiers critères de classification de la sclérodermie systémique ont été proposés en 1980 par l'American Association of Rheumatologists (anciennement ARA, aujourd'hui ACR). L'objectif était de proposer des critères très précis de classification des patients inclus dans l'étude ScS1 en différentes formes cliniques, mais surtout, d'autres entités pertinentes et similaires à cette maladie (il s'agissait de distinguer de la morphologie, la myosite des muscles masticateurs, les greffes).

Deux formes de sclérodermie systémique, diffuse et localisée, ont été décrites pour la première fois par Leroy et al en 1988. Définies en mettant l'accent sur leurs propriétés cliniques, biologiques et immunologiques (**LeRoy et al, 1988**).

Le syndrome de CREST, acronyme pour calcinose, syndrome de Raynaud, dysmotilité œsophagienne, sclérodactylie et télangiectasies, ont été considérés pendant longtemps comme un sous-groupe des formes limitées, renforcé par son association aux anti-centromères. Cette classification a été abandonnée par la majorité des auteurs, vu la présence de ses symptômes dans les formes diffuses. Cependant, ce syndrome a été utilisé

dans plusieurs études pour inclure les patients qui ne satisfaisaient pas les critères ARA.(Tan et al, 1980)

## V. Les manifestations cliniques de la sclérodermie systémique



**Figure 3:Atteintes viscérales et manifestations cliniques principales associées à la sclérodermie systémique (Trojanowska et al, 2015).**

### 1. Les atteintes dermatologiques

Les lésions de la sclérose cutanée sont bilatérales et symétriques, à début distal, touchant les doigts et parfois les orteils. Selon l'étendue de l'atteinte cutanée, on distingue les SCS diffuses, au cours desquelles l'atteinte cutanée remonte au-dessus des coudes et des genoux, ce qui représente 30 à 40% des cas ; ou sous forme limitée, l'atteinte cutanée intéressant uniquement la distalité des membres et le visage(LeRoy et al, 2001)

#### 1.1.Le phénomène de Raynaud (PR)

Plus de 90% des patients ayant une sclérodermie systémique rapportent un phénomène de Raynaud. Il fait partie des manifestations les plus précoces et se traduit par des épisodes paroxystiques d'ischémie des extrémités, concernant principalement les doigts, mais pouvant également toucher les orteils, le nez ou les oreilles( Hughes et al, 2020)

Il affecte généralement les artérioles des doigts et des orteils. Il est défini par une séquence de trois phases :

- **Phase syncopale** : indispensable pour le diagnostic, avec des doigts blancs et froids ;
- **Phase asphyxique** : avec une cyanose et une dysesthésie ;

- **Phase de récupération** : avec des doigts tuméfiés et un gonflement réactive (Figure4)(Block et al, 2001).

Au cours de la SCS, le PR est secondaire à la dysrégulation du contrôle vasomoteur survenant sur des vaisseaux altérés, responsable d'une réponse exagérée aux différents stimuli. C'est le premier symptôme de changements dans les vaisseaux sanguins endothéliaux et il survient souvent des années avant l'apparition des autres symptômes (Matucci-Cerinic et al, 2013).

En fait, les patients souffrant d'un PR isolé mais qui présentent des anomalies à la capillaroscopie unguéale, ont plus de risque d'évoluer vers un véritable tableau clinique de SCS(Koenig et al, 2008).

Si la SCS est associée à une vraie myopathie inflammatoire, le patient est porteur d'auto-anticorps (AAc) de différentes spécificités: anti-Pm-Scl, anti-Ku, anti-U1-RNP, et même anti-RuvBL-1/2(Stochmal et al, 2020).



**Figure.4 : le phénomène de Raynaud(Stochmal et al, 2020).**

### **1.2. La sclérodactylie**

La sclérodactylie est une infiltration scléreuse des doigts qui prennent un aspect boudiné et infiltré puis progressivement une rétraction en flexion des doigts est observée.

Selon l'extension de cette sclérose, on parle de SCS cutanée limitée ou de SCS cutanée diffuse (Misra et al, 1995)

### **1.3. Télangiectasie**

Au cours du SCS, la télangiectasie est une manifestation clinique de désorganisation structurelle des vaisseaux sanguins impliqués dans la dilatation de la peau et des muqueuses, en particulier les veinules rétrocapillaires du tractus gastro-intestinal et de la cavité nasale (Figure 5)(Walker et al, 2005).

Les saignements pendant une télangiectasie sont rares, favorisés par une localisation muqueuse. Leur liaison aux altérations endothéliales a permis de les considérer comme marqueurs potentiels d'HTAP et d'atteinte cardiaque droite(**SHAH et al, 2010**).



**Figure 5 : Télangiectasie au cours de la sclérodermie systémique (**Hetzer et al, 2014**).**

#### **1.4.Les ulcères digitaux**

Les ulcères digitaux (UD) sont des complications fréquentes de la SCS. Leur prévalence est estimée entre 35 à 58%(**STEEN et al, 2009**)

Ces UD, associés aux autres anomalies, contribuent à l'apparition de la douleur et à la perte de la fonction de la main(**Mouthon et al, 2013**)

#### **1.5.La calcinose**

La calcinose se caractérise par des dépôts de cristaux d'hydroxyapatite insolubles dans la peau et les tissus sous-cutanés. Lorsqu'elles sont présentes, les calcinoses si gent principalement aux extrémités des doigts des mains, aux faces d'extension des avant-bras et aux faces antérieures des genoux. Elles peuvent également toucher des articulations, des muscles ou encore des tendons, responsables alors d'un lourd handicap fonctionnel. De plus, lorsqu'elles se fistulisent au niveau de la peau, elles peuvent entraîner des infections et sont très difficiles à cicatriser(**Valenzuela et al, 2015**).

#### **2.L'atteinte rénale**

La clinique la plus grave que tous les cliniciens craignent s'appelle la « crise rénale de la sclérodermie »(CRS),survenant chez environ 5% des patients(**Denton et al, 2017**)

Elle est donc considérée comme une complication rare (< 4%) de la SCS(**Penn et al, 2008**).

Plusieurs facteurs prédictifs du développement de cette crise rénale sclérodermique ont été identifiés, permettant un suivi plus précis de ces patients(**Steen , 2003**).

Une CRS survient plus fréquemment chez les patients ayant une SCS diffuse et des anticorps anti-ARN polymérase III(**Mouthon , 2014**).

### **3.L'atteinte pulmonaire**

La dyspnée est un symptôme tardif de la sclérodermie systémique ; cependant, l'atteinte pulmonaire est courante(**Steen et al, 2007**).

Elle touche environ 25% des personnes ayant une SCS. Deux symptômes pulmonaires sont les plus répondus, la pneumopathie interstitielle diffuse (PDI) et l'HTAP ; ce sont les principales causes de décès chez les patients atteints de la sclérodermie systémique(**Steen et al, 2007**).

La PID est la manifestation des processus fibrotiques et inflammatoires au niveau du parenchyme pulmonaire et voies aériennes. Elle est plus fréquente au cours de la forme diffuse que limitée, bien qu'il n'existe pas de corrélation entre l'extension de l'atteinte cutanée et la sévérité de l'atteinte pulmonaire(**Morelli et al, 1997**).

L'hypertension artérielle pulmonaire, défini par une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mm hg au repos (30 mm hg à l'effort) et peut être isolée ou associée à une pneumopathie interstitielle diffuse, est une complication grave de la sclérodermie systémique (SCS). La prévalence de l'HTAP dans la SCS varie de 5 à 35 % après cinq à dix ans d'évolution[( **MacGregor et al, 2001**)(**Hachulla , 2013**)].

Les patients présentant des problèmes cutanés limités suite à la sclérodermie systémique ont un plus grand risque de développer une maladie hypertension artériel pulmonaire(**Chang et al, 2006**).

### **4.L'atteinte cardiaque**

Elle est secondaire à la fibrose et aux anomalies microcirculatoires du tissu cardiaque(**Kahan et al, 2009**).

Si la fibrose affecte le réseau électrique myocardique, elle peut provoquer des arythmies ainsi qu'une insuffisance cardiaque qui peut aussi être aggravée par l'HTAP(**Sitia et al, 2009**).

Celle-ci résulte de l'oblitération progressive des capillaires pulmonaires aboutissant à une augmentation progressive de la pression capillaire pulmonaire, elle-même à l'origine d'une majoration des pressions dans le tronc de l'artère pulmonaire,(**Galiè et al. 2015**)

On décrit également l'atteinte myocardique de la sclérodermie due à une microangiopathie et à des phénomènes inflammatoires et fibrotiques(**Elhai et al, 2016**).

Elle peut provoquer une insuffisance cardiaque avec un maintien de la fonction contractile(**Tennøe et al, 2018**).

La sclérodermie systémique peut également provoquer des épisodes de péricardite(**Patel et al, 2019**).

### **5.L'atteinte digestive**

L'atteinte digestive est fréquente au cours de la SCS et concerne l'ensemble du tube digestif. Le reflux gastrooesophagien (RGO) et la dysphagie sont les plus répandus chez 75% à 90% des malades(**Kirby et al, 2014**).

Théoriquement, tout le tractus gastro-intestinal peut être affecté, mais l'œsophage est l'organe le plus souvent touché, suivi de l'intestin.

Le primum movens est l'atteinte des vaisseaux irrigants le plexus nerveux du tube digestif. La détérioration de ces neurones associée à l'accumulation du tissu fibreux serait responsable de l'atteinte fonctionnelle et organique des cellules musculaires lisses, qui peuvent évoluer vers l'atrophie(**Tian et al, 2013**).

Au niveau de l'intestin et du côlon, l'atteinte motrice sera responsable d'un syndrome de malabsorption et de pullulation bactérienne, voire de syndrome pseudo-occlusif, tandis que l'atteinte anorectale peut se manifester par une incontinence fécale ou un prolapsus rectal dans les formes graves(**Kirby et al, 2014**).

Au niveau de l'estomac, les troubles du mouvement (gastroparésie) sont représentés par une sensation de poids, des nausées et des vomissements(**Tian et al, 2013**).

### **6.L'atteinte muqueuse**

Le syndrome de Sjögren (SGS) est l'une des manifestations cliniques de SCS avec xérostomie et xérophtalmie. Il s'agit soit d'un véritable syndrome de Gugelot-Sjögren positif pour les anticorps anti-SSa liés au SCS, soit d'un syndrome sec non auto-immun dû à une fibrose des glandes salivaires.(**Avouac et al, 2006**)

### **7.L'atteinte du système nerveux**

Les modifications du système nerveux sont rares ou secondaires à des modifications d'autres organes telles qu'une vascularite, des lésions rénales, une hypoxémie, une hypertension pulmonaire et systémique, ou sont associées à un traitement, en particulier aux glucocorticoïdes(**Nadeau , 2002**).



Dans le SCS, les patients peuvent développer un syndrome du canal carpien dû à la compression du nerf médian par le ligament carpien antérieur avec œdème et fibrose. Elle peut provoquer des douleurs, des paresthésies et une impuissance fonctionnelle importante ; pouvant conduire à une atrophie musculaire (**Lori et al, 1996**).

### **8.L'atteinte ostéo-articulaire**

Les lésions articulaires sont souvent les premiers signes de la maladie après le phénomène de Raynaud, car elles surviennent chez la majorité des patients atteints d'une SCS. L'atteinte est le plus souvent polyarticulaire, touchant en premier lieu les mains, les poignets, les genoux et toutes les articulations peuvent être touchées.

L'atteinte articulaire se retrouve à la fois dans les formes diffuses et limitées de la SCS, mais elle est plus fréquente et plus sévère dans les formes diffuses (**Avouac et al, 2010**).

On peut quelquefois observer une polyarthrite symétrique, qui ressemble en tous points à une polyarthrite rhumatoïde (PR). Chez ce type de patient, l'évolution vers une arthropathie érosive est fréquente, en particulier au niveau du poignet (**Misra et al, 1995**).

Dans le contexte d'une polysynovite bilatérale et symétrique, il faudra s'assurer qu'on n'est pas en présence d'un syndrome de chevauchement avec une polyarthrite rhumatoïde ou un syndrome de Sjögren (**Salliot et al, 2007**).

Les arthralgies et les arthrites sont retrouvées dans près des deux tiers des cas de SCS (**Baron et al, 1982**).

Les arthralgies, très fréquentes, sont parfois inaugurales ou observées parmi les premières manifestations de la maladie, à la phase œdémateuse. Les arthrites surviennent principalement au niveau des mains, et au niveau du poignet, à l'origine d'une oligoarthrite ou d'une polyarthrite, d'aspect aigu ou subaigu, évoluant de façon chronique ou par poussées successives (**Avouac et al, 2016**).



**Figure 6 :** Radiographie des mains arthropathie des interphalangiennes distales et trapézométacarpiennes, calcifications multiples des tissus mous(Chapin et al, 2013).

## **VI. Le diagnostic de la sclérodermie systémique**

### **1. La capillaroscopie**

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

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

C'est une méthode non-invasive permettant de stratifier l'atteinte vasculaire au cours de la SCS, en visualisant, in vivo, les anomalies capillaires au niveau du lit de l'ongle, même pour les formes débutantes de la maladie. Elle permet la détection de :

- Stade précoce : caractérisé par des capillaires élargis/méga capillaires peu nombreux, quelques hémorragies minimales, sans raréfaction vasculaire ou altération d'architecture

- Stade actif : les méga capillaires et les microhémorragies deviennent plus fréquents, la raréfaction plus évidente, et une désorganisation du réseau capillaire est apparue à ce stade.

- Stade tardif : la désorganisation est majeure, peu ou pas d'hémorragie avec des lésions vasculaires.

Il est important de noter que la dystrophie capillaire ne constitue pas à elle seule une atteinte évocatrice de la SCS [(Van den Hoogen, 2013), (Bellando-Randone, 2012), (Cutolo M, Sulli, 2000), (Planchon, 1999)].

## **2.La biopsie cutanée**

L'examen histologique de la peau durcie ne fait pas partie des critères de classification SCS, mais la biopsie cutanée est utile lorsque le diagnostic est incertain. L'examen histologique de la SCS est différent de l'examen d'autres dermatoses sclérosantes telles que l'œdème de Burchesle et le scléromyxœdème. Elle est utilisée pour identifier les micro-vaisseaux chroniques et les lésions inflammatoires infiltrant les premiers stades de la SCS, pour identifier les types de cytokines impliquées dans le processus inflammatoire chronique et le dépôt excessif de collagène aux stades avancés de la maladie. (Rongioletti, 2018)

## **3.Signes biologiques**

La présence d'auto-anticorps caractéristiques est favorable au diagnostic de SSc. Les anticorps antinucléaires sont présents dans jusqu'à 90 % des patients SSc. Auto-anticorps spécifiques incluent l'anti-centromère (ACA), l'anti-topoisomérase I (Scl-70), anti-ARN polymérase, ou anticorps U3-RNP. Antinucléaire positivité des anticorps (avec un modèle de coloration nucléaire) est également fréquemment observée. Cependant, le diagnostic de SCS n'est pas exclu par l'absence d'anticorps antinucléaires.

Certains patients de SCS ont également des signes d'autres définies les maladies des tissus conjonctifs, comme le lupus érythémateux systémique, l'arthrite rhumatoïde et la polymyosite. Appelé syndrome de chevauchement et se produit dans environ 10% de SCS patients. présentent des caractéristiques similaires et permettent de comparer les résultats d'études. Il y a eu une reconnaissance croissante de sous-ensembles dans le spectre de SCS, dans la conviction que les groupes de patients diffèrent en termes d'expression de la maladie, réponse à la thérapie, la morbidité et le pronostic. Ainsi, l'identification précise des sous-ensembles de maladies peut améliorer la capacité de prédire l'atteinte et la survie des organes, élaborer des programmes de dépistage appropriés et orienter le traitement

recommandations. [(Vonk MC et al, 2008), (Reveille JD), (Hunzelmann et al , 2008), (Johnson et al, 2007)]

#### **4. Techniques d'évaluation de la peau sclérodermiques**

Son diagnostic s'effectue sur un faisceau d'arguments à la fois cliniques, biologiques et para-cliniques. Il est difficile à poser un diagnostic, du fait des différents degrés d'extension que peut revêtir la maladie, mais également en raison des formes de connectivites intriquées avec chevauchement entre plusieurs pathologies.

Depuis de nombreuses années, des publications ont porté sur la difficulté de poser avec certitude à ce diagnostic. Les critères diagnostics les plus couramment utilisés sont les critères d'ARA établis en 1980. Ils individualisent deux formes : une forme proximale et une forme limitée, associant une fibrose des bases pulmonaires à un signe mineur cutané. Certains auteurs ont même tenté de mettre en place un système à points pour évaluer cliniquement le spectre des sclérodermies et permettre leur diagnostic précoce [(IHN et al, 1992), (LEROY et al, 2001), (STREAMS et al, 2003)].

#### **VII. Traitement de la SCS**

Il n'y a pas de traitement permettant la guérison de la SCS. Toutefois, des progrès considérables ont été réalisés dans la détection et la prise en charge de ses complications, notamment les atteintes rénales et l'hypertension artérielle pulmonaire, ce qui a permis d'améliorer le pronostic. La fibrose, qu'elle soit cutanée ou pulmonaire, est l'une des complications les plus difficiles à traiter. Dans les cas les plus graves, des médicaments immunosuppresseurs et des corticoïdes à faible dose sont administrés sous la supervision de médecins spécialistes de la sclérodermie, soit un rhumatologue, un interniste, un dermatologue ou un pneumologue. La pratique d'activités physiques adaptées et certains traitements complémentaires, comme la physiothérapie et l'ergothérapie, favorisent le maintien de la mobilité musculaire.

Une alimentation saine et équilibrée, inspirée du Guide alimentaire canadien ou conseillée par un nutritionniste, est recommandée. Le régime doit tenir compte des symptômes digestifs et des complications dont souffre le patient, ainsi que des

médicaments qu'il prend. Dans les cas de dénutrition importante, une alimentation parentérale est proposée, sans oublier de porter une attention aux soins dentaires de plus en plus difficiles au fur et à mesure que la bouche peine à s'ouvrir.

La peau devenant particulièrement fragile, certaines crèmes hydratantes sont indiquées.

Le visage et les extrémités doivent absolument être protégés du froid. Naturellement, le tabagisme est déconseillé, pour ne pas aggraver le problème de vasoconstriction sanguine causé par la maladie. Un soutien psychologique est souhaitable, la SCS ayant d'importantes répercussions sur la qualité de vie et les activités de la vie quotidienne des personnes qui en souffrent. Le caractère incurable de cette maladie entraîne souvent de l'angoisse et une dépression(**Gordzicky, 2008**).



# *Partie pratique*

## **1. Patients et méthodes**

Nous avons réalisé une étude épidémiologique, rétrospective et descriptive en étudiant les dossiers des patients suivis pour une sclérodermie systémique, dans le service de médecine interne du Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Badis Constantine(CHUC). L'étude s'est déroulée en 2 mois, et a inclus 52 patients colligés durant une période de 16ans (de 2004 à 2020).

## **2. Paramètres étudiés**

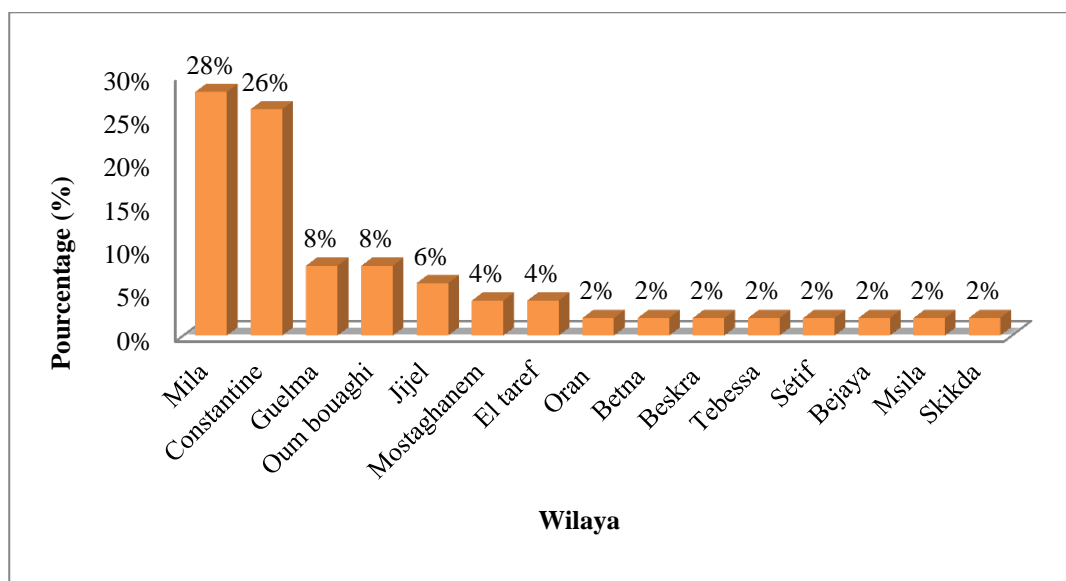
Les paramètres étudiés ont été recueillis à l'aide d'un tableau d'exploitation, à partir des données de l'anamnèse, de l'examen clinique et des examens para cliniques suivants :

- Les paramètres sociodémographiques : sexe, âge, origine, profession ;
- Les antécédents médicaux ;
- Le type de la sclérodermie systémique: SCD ou SCL ;
- L'âge d'apparition des premiers symptômes, et le délai de survenue des complications ;
- Le type de complications apparu en fonction du type de sclérodermie ;
- La présence d'auto-anticorps: anticorps anti-nucléaires totaux, anti-Sc170 et anti-centromères ;
- Les examens biologiques ;
- La biopsie cutanée avec étude anatomopathologique (aussi biopsies musculaires et glandulaires en fonction de l'orientation) ;
- Les examens radiologiques ;
- La présence ou non de maladies auto-immunes associées ;
- La surveillance des patients: clinique (la tolérance du traitement,l'examen dermatologique et l'examen général), biologique (numération formule sanguine,vitesse de sédimentation, protéinurie).



## *Résultats et discussion*

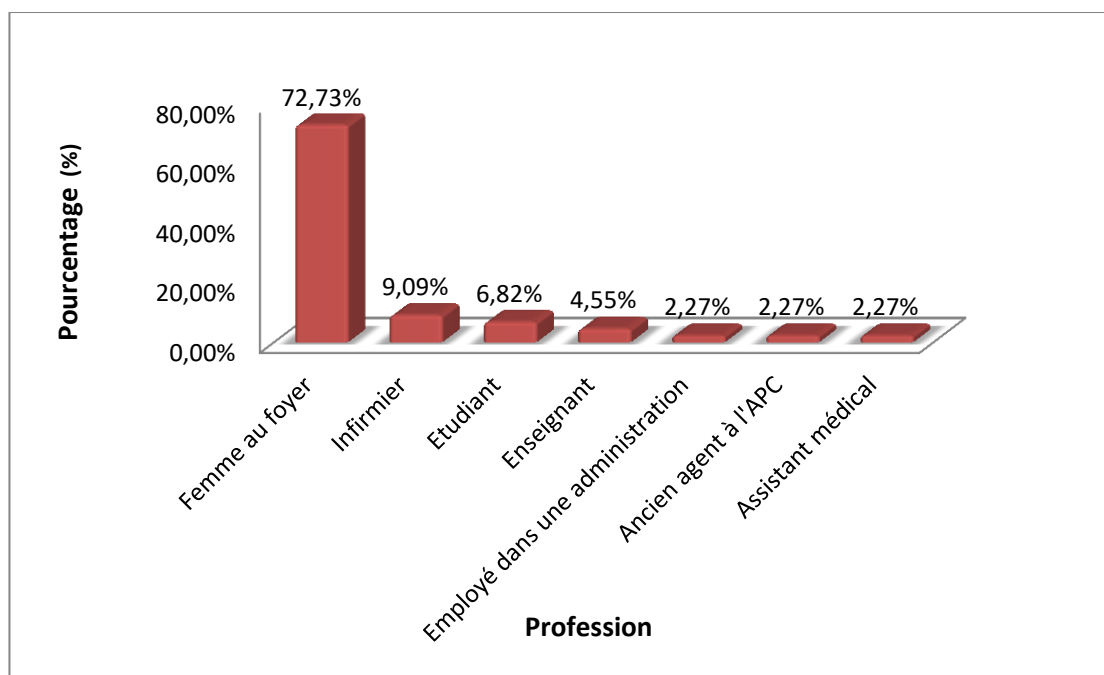
## 1. Origine



**Figure 7 : répartition des patients selon l'origine.**

La majorité des patients de notre étude sont originaires de la wilaya de Mila avec 28%, et de la wilaya de Constantine avec 26%. Les autres origines sont moins fréquentes. Cela est dû au fait que les habitants de Constantine et de Mila sont plus proches de l'hôpital CHUC.

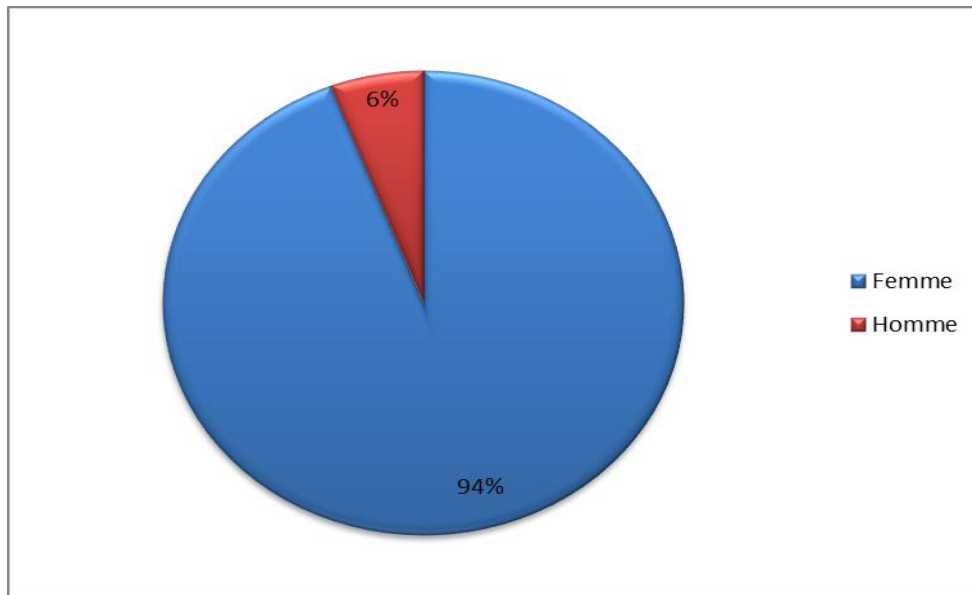
## 2. La profession



**Figure 8 : répartition des patients selon la profession**

72,73 % de notre population sont des femmes au foyer et 9,09 % sont des infirmiers. Le pourcentage des étudiants et des enseignants est estimé à 6,82% et 4,55% respectivement. La cause principale de cette prédominance est l'exposition quotidienne des femmes au foyer avec les détergents.

### 3. Le sexe



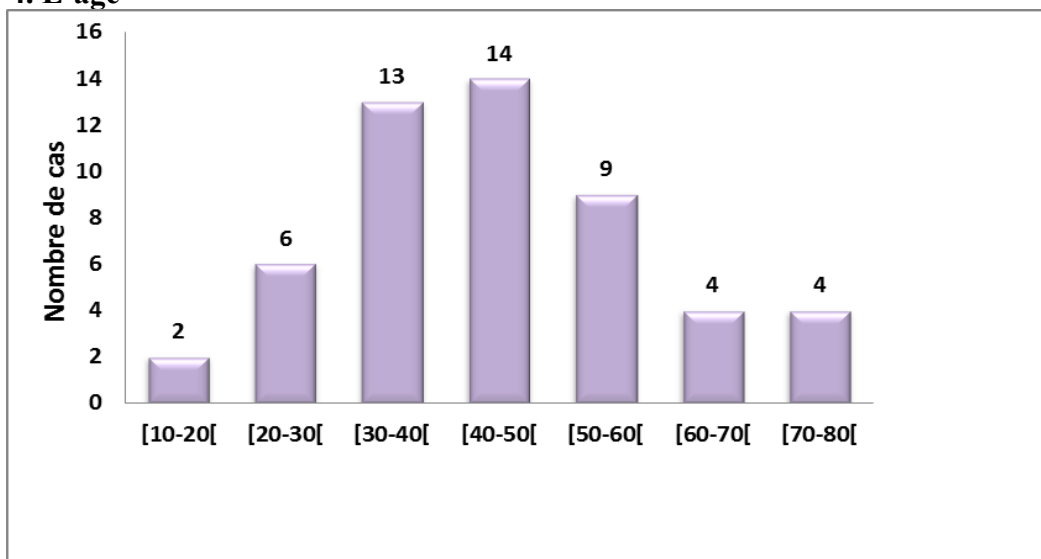
**Figure 9 : répartition des patients selon le sexe.**

Dans notre série, les femmes représentent 94% des cas étudiés (49 patients), 6 femmes ménopausées, tandis que les hommes constituent 6% (3 cas). La prédominance féminine est nette dans toutes les séries de la littérature (sexe ratio variable selon les séries de 3 à 9 femmes pour un homme), telle que l'étude de **(Camille, 2002)**, **(Carwile, 1997)** et **(Allcock, 2004)**.

Cependant, il est peu probable que les différences de niveaux d'hormones sexuelles entre les femmes et les hommes expliquent la large prédilection des maladies auto-immunes pour les femmes. La plupart des maladies auto-immunes n'ont pas de pic d'incidence chez les femmes pendant les années de procréation, mais surviennent plutôt avec une fréquence croissante au cours des dernières années de la vie. De plus, les études sur l'homme n'ont généralement pas montré d'effets sur la maladie avec l'administration de stéroïdes sexuels **(Petri et al, 2005)**.

La prédominance féminine peut être expliquée par deux hypothèses, la première étant le rôle des œstrogènes dans la modulation des réponses immunitaires et qui, via ses récepteurs ubiquitaires, agissent, entre autres, sur la maturation des cellules B et l'augmentation de la production des anticorps **(Khan, 2016)**. La deuxième hypothèse suggère le rôle de la grossesse chez une femme atteinte de maladie auto-immune, d'une part par son action hormonale, renforçant l'hypothèse précédente, et d'une autre part par la persistance des cellules fœtales dans la circulation maternelle (microchimérisme) que l'on suspecte être à l'origine de la réaction auto-immune **(Adams Waldorf et al, 2008)**.

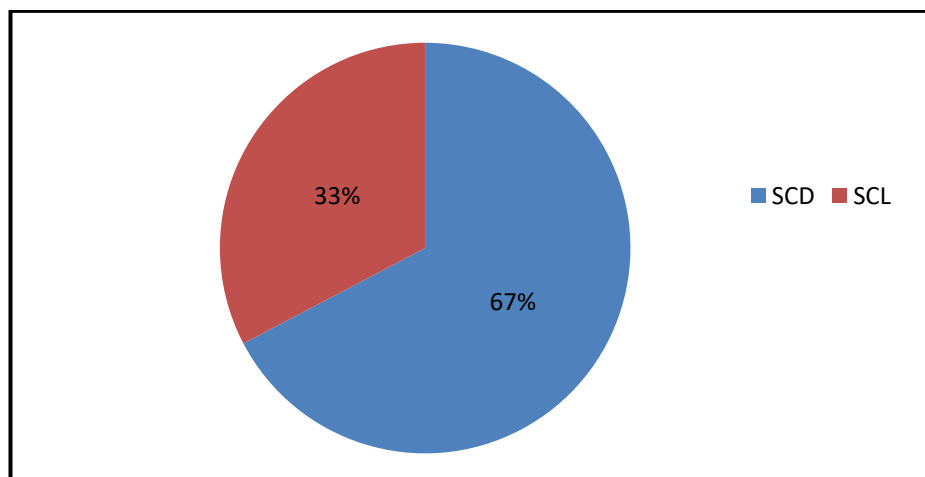
#### 4. L'âge



**Figure 10 : répartition des patients selon la tranche d'âge.**

Dans notre série l'âge varie entre 18 et 80 ans, avec une moyenne de 43,64 ans. Deux patients sont âgés de moins de 20 ans et 8 patients sont âgés de plus de 60 ans. La répartition par tranche d'âge a montré un pic de fréquence situé entre 30 et 50 ans, avec 27 patients, soit 51,92%. Nos résultats sont en accord avec l'étude de (Mayes, 2003). Puisque, comme il a été démontré précédemment, la majorité de nos patients sont des femmes, cela peut être justifié par la survenue de la ménopause et le dérèglement hormonal pendant cette période.

#### 5. La forme clinique de la sclérodermie

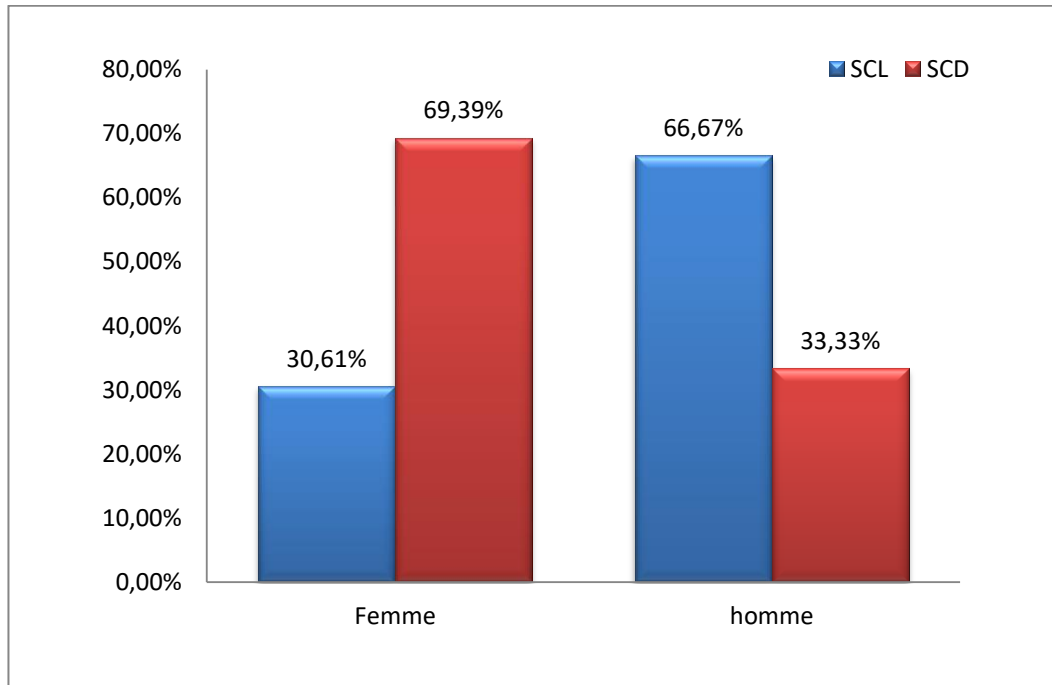


**Figure 11 : répartition des patients selon la forme clinique de la SCS.**

Sur 52 cas, 17 patients sont atteints de sclérodermie systémique cutanée limitée (SCL), soit 33% des cas, et 35 patients sont atteints de sclérodermie systémique cutanée diffuse (SCD), soit 67% des cas.

La SCL est la plus fréquente dans toutes les études, excepté l'étude de (Silman, 1988) réalisée au Royaume-Uni, et celle de (Londono, 1998) effectuée en Amérique latine.

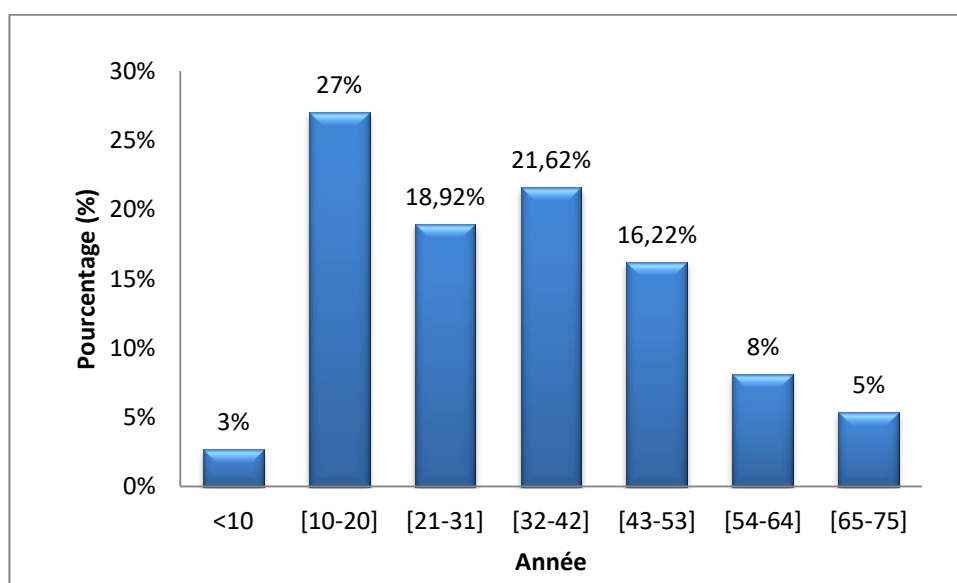
## 6. La forme clinique de la SCS selon sexe



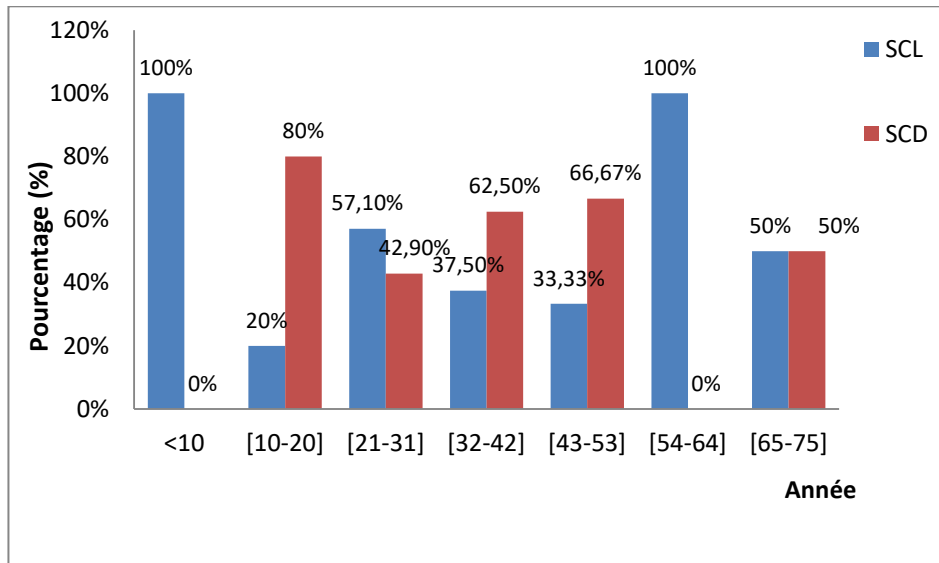
**Figure 12 : répartition de la forme clinique de la SCS selon le sexe.**

Chez les femmes, la forme diffuse est dominante avec un pourcentage de 69,39%, alors que la forme limitée n'est présente que chez 30,61%. Par contre, chez les hommes la forme limitée prédomine avec un pourcentage de 66,67%, alors que la forme diffuse est présente chez 33,33%.

## 7. L'âge d'apparition des premiers symptômes



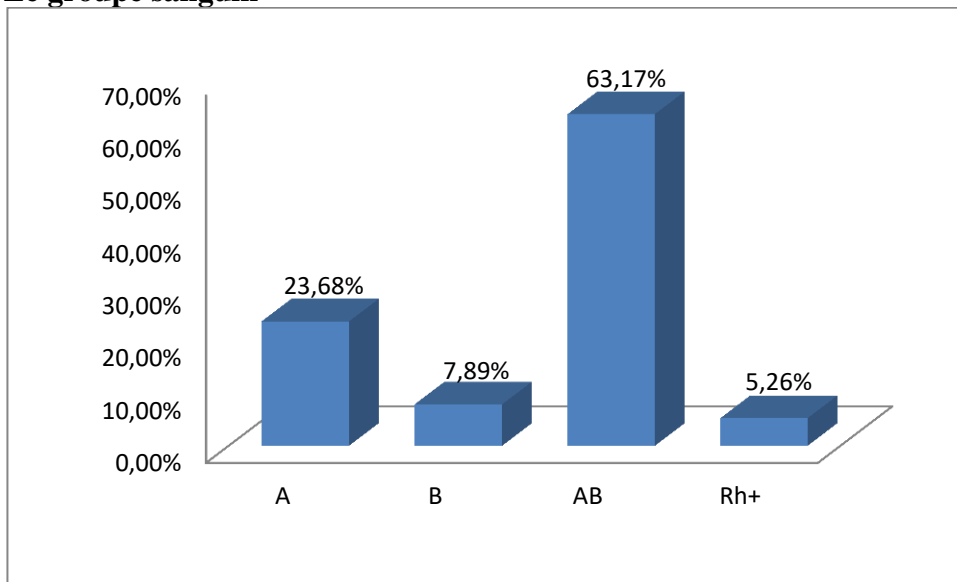
**Figure13 :l'âge d'apparition des premiers symptômes.**



**Figure 14 : l'âge d'apparition des premiers symptômes selon la forme clinique de la SCS.**

Selon les figures 13 et 14, on constate que les premiers symptômes apparaissent fréquemment entre 10 et 20 ans avec 27%, dont 80% sont de type SCD, et entre 32 et 42 ans avec 21,62%, dont 62,50% sont de type SCD. Entre 54 et 64 ans ainsi qu'inférieur à 10 ans, la SCL est la seule atteinte qui prédomine.

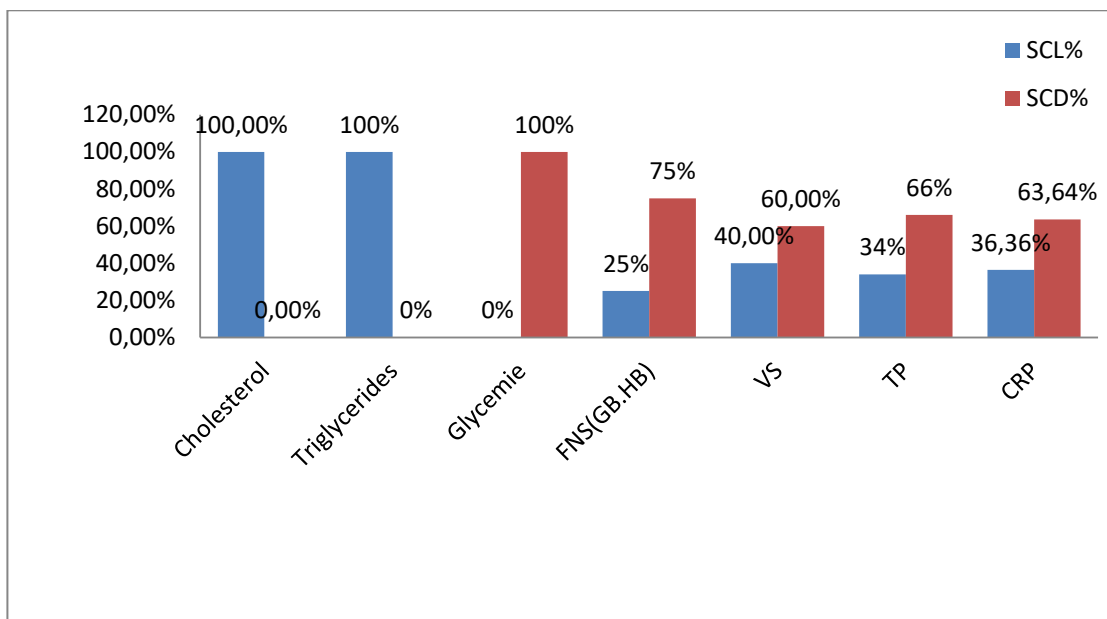
### 8. Le groupe sanguin



**Figure 15 : répartition selon le groupe sanguin.**

Le groupe sanguin AB est le plus fréquent avec 63,17%, suivi du groupe A avec 23,68%.

## 9. Les examens biologiques



**Figure 16 : répartition des examens biologiques selon la forme clinique de la SCS.**

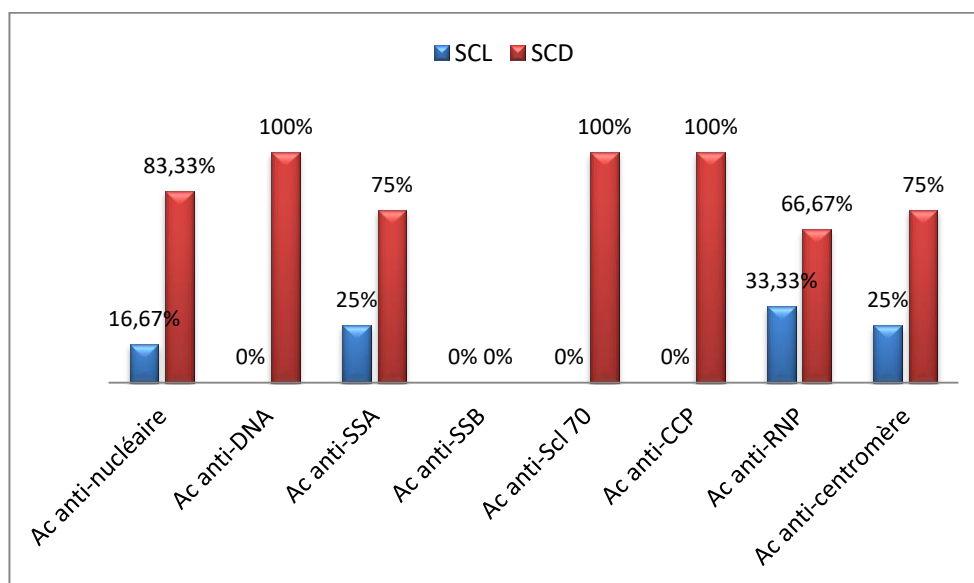
-Le cholestérol a été recherché chez 4 patients, dont 1 seulement ces résultats est hors les normes, soit 25%, avec la forme SCL (100%). Les mêmes résultats ont été notés pour la triglycéride.

- La glycémie a été recherchée chez 10 patients, dont 4 seulement sont positifs, soit 40%, avec la forme SCD (100%).

- La créatinine a été recherchée chez 10 patients, dont 1 seulement est positif, soit 10%, avec la forme SCD (100%).

-Pour l’FNS, CRP, TP, VS sont présents seulement dans la forme diffuse.

## 10. Les auto-anticorps



**Figure17:répartition des auto-anticorps selon la forme clinique de la SCS.**

-La détection des AC anti-nucléaire a été réalisée chez 9 patients, dont 6 patients sont positif, soit 66,66%, ils étaient associés :

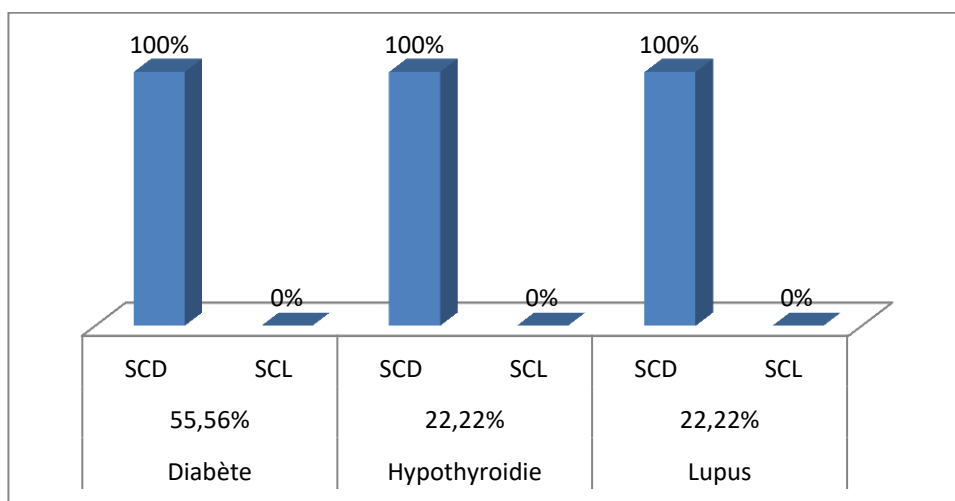
- à la forme diffuse : 5 patients (soit 83,33%) ;
- à la forme limitée : 1 patient (soit 16,67%).

- Les AC anti-DNA ont été recherchés chez 5 patients, dont 1 seulement est positif, soit 20% avec la forme SCD (100%).

Selon la littérature, les anticorps anti-nucléaires sont présents dans environ 90% des sclérodermies systémiques, et deux types sont les plus fréquents :

- Les anti-centromères, le plus souvent associés à une sclérodermie systémique limitée.
- Les anti-topoisomérase (ou anti-Scl70), le plus souvent associés à une sclérodermie systémique diffuse.

### 11. Les maladies auto-immunes



**Figure 18 : répartition des maladies auto immunes selon la forme clinique de SCS.**

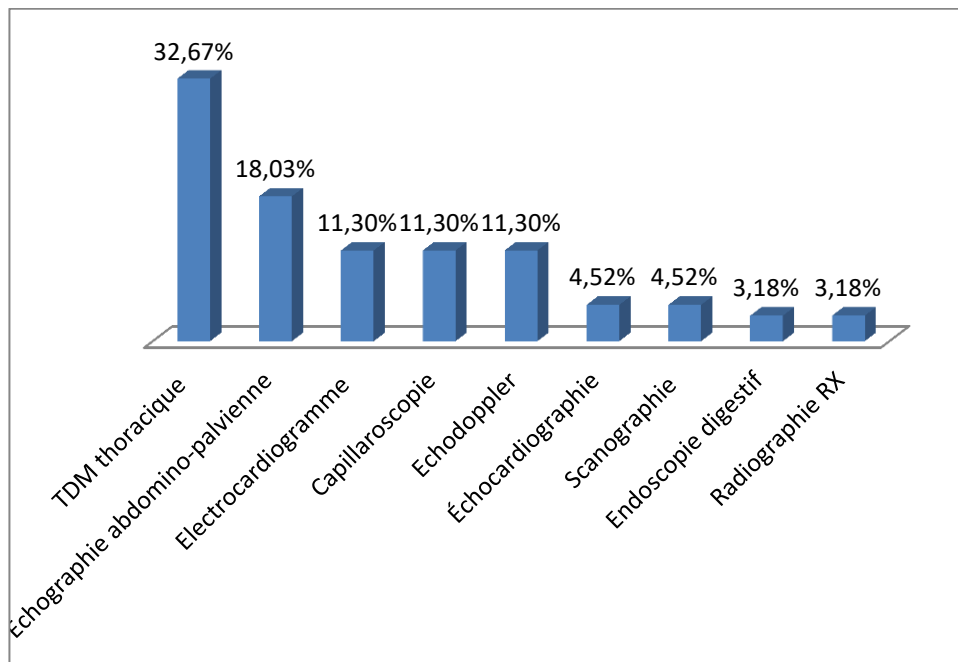
Dans notre série, les maladies auto-immunes associées à la sclérodermie systémique ont été détectées chez 17,30%. Le diabète représente la maladie auto-immune la plus fréquente, noté chez 55,56% des patients, suivie de l'hypothyroïdie et le lupus chez 22,22% pour chacune. Toutes les maladies auto-immunes étaient présentes toujours en association avec la forme diffuse.

La plupart des gènes mis en évidence dans la SCS sont associés à d'autres maladies auto-immunes plus ou moins proches de la SCS, définissant ce que l'on appelle « l'auto-immunité partagée ». Une des questions clés qui demeure sans réponse est de comprendre la raison pour laquelle des maladies telles que la SCS, le lupus systémique ou les thyroïdites, bien qu'ayant des bases génétiques proches, s'expriment par des phénotypes si différents. De nouvelles études seront donc nécessaires pour mieux identifier les facteurs génétiques en



cause, leur architecture exacte (épistase), leur rôle et leurs interactions avec les facteurs d'environnement (Radstake et al, 2010).

## 12. Les examens radiologiques

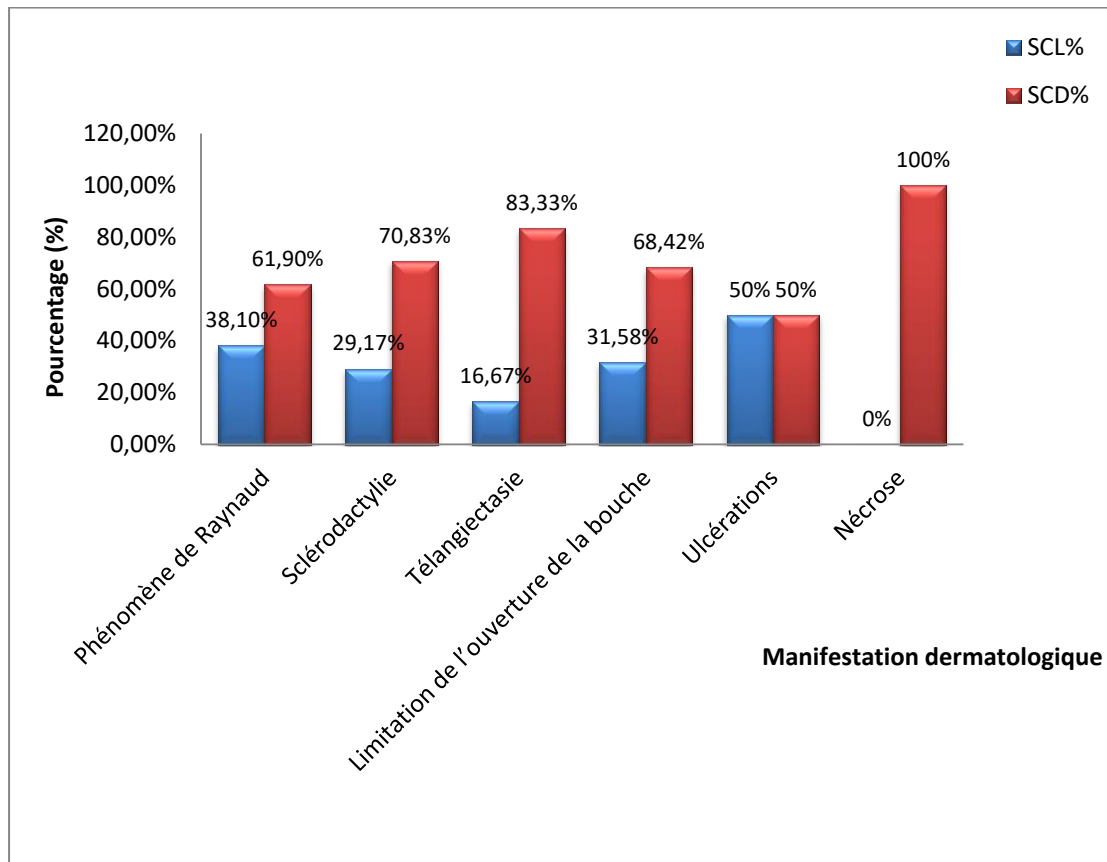


**Figure 19 :répartition selon les examens radiologiques.**

Le TDM thoracique est l'examen radiologique le plus demandé avec 32,67% (20% SCL et 80% SCD), suivie par l'échographie abdomino-pelvienne avec 18,03% (54,55% SCL, 45,45% SCD).

### 13. Les manifestations cliniques

#### 13.1. Les atteintes cutanées



**Figure 20 : répartition des manifestations cutanées selon la forme clinique de la SCS.**

Les manifestations cutanées de la SCS ont été retrouvées chez la totalité des patients, dominées par le phénomène de Raynaud et la Sclérodactylie. Cette fréquence, 100%, est légèrement supérieure à celle mentionnée dans la littérature. Selon l'étude de **(Carwile, 1997)**, 90% des cas présentent ce type de manifestation.

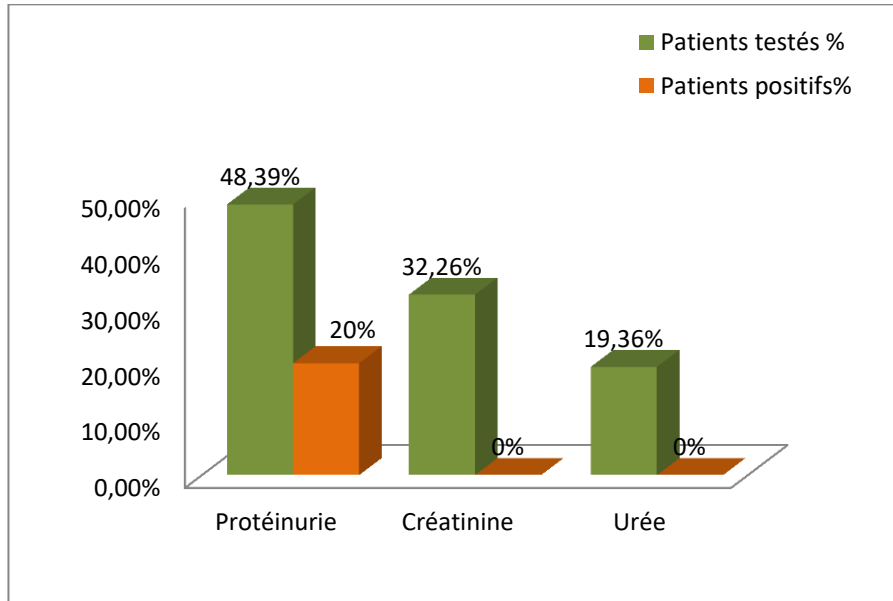
- Le phénomène de Raynaud était noté chez 42 patients, soit 80,77%, dont 16 sont atteints d'une SCL (38.10%) et 26 d'une SCD (61.90%). Ces résultats sont en accord avec les données de **(Lamzef, 2012)** et **(Bouissar, 2015)**, rapportant une fréquence supérieure à 90% dans les formes diffuses. Cela est dû à la complexité du syndrome de Raynaud dans les derniers stades de la maladie.

- La Sclérodactylie était trouvée chez 24 patients, soit 46,15%, dont 7 sont atteints d'une SCL (29,17 %) et 17 d'une SCD (70,83%).

- Les ulcérations sont notées chez 2 patients (3,84%), dont 1 patient était atteint d'une SCL (soit 50%) et 1 d'une SCD (soit 50%).

• La Télangiectasies était notée chez 6 (11 .54%) patients dont 1 ont été atteints d'une SCL (soit 16.67%) et 5 d'une SCD (soit 83.33%).

### 13.2. L'atteinte rénale

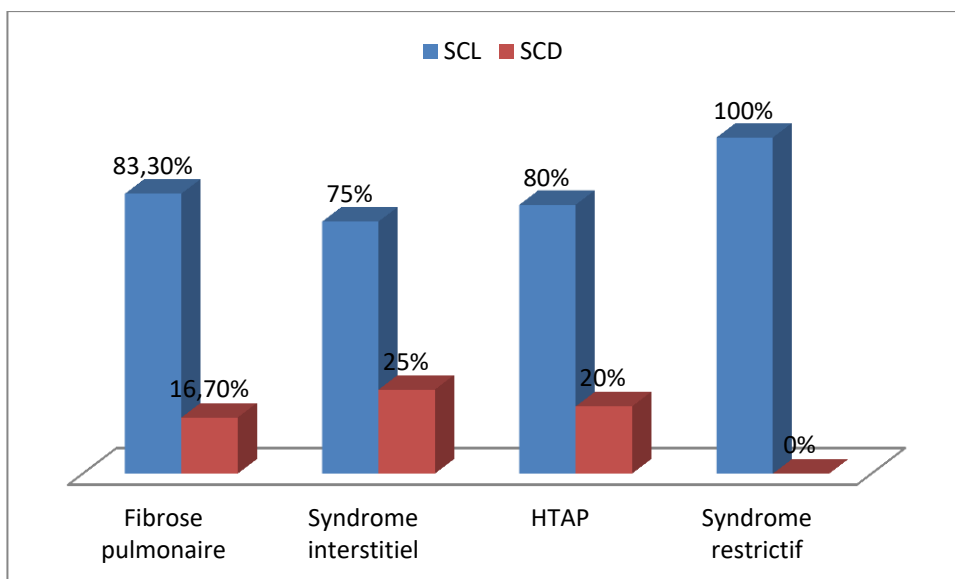


**Figure 21 : répartition de l'atteinte rénale.**

L'atteinte rénale est notée chez 3 patients avec un pourcentage de 5,76%, parmi la totalité des atteintes ce qui est en concordance avec les données de (Lamzef, 2012) et (Bussone, 2006).

La protéinurie est renseignée chez 48,39% patients, dont 20% sont positifs. L'urée et la créatinine étaient normales dans tous les cas.

### 13.3. L'atteinte cardio- pulmonaire

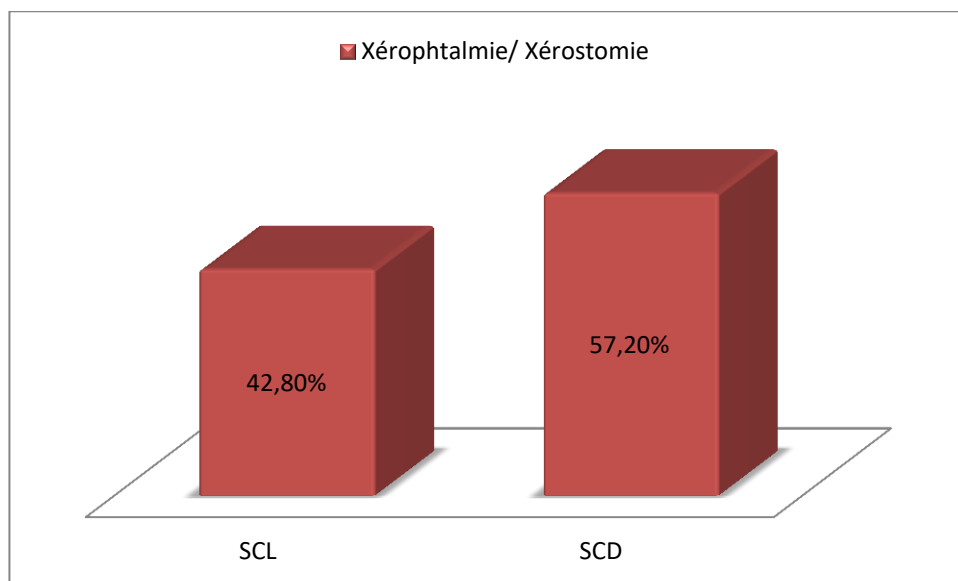


**Figure 22 : répartition de l'atteinte cardio pulmonaire selon la forme clinique de la SCS.**

L'atteinte cardio-pulmonaire a été retrouvée chez 23 patients, soit 44,07%. La fibrose pulmonaire est présente chez 12 patients, dont 9 sont atteints d'une SCL (soit 83,30%) et 3 d'une SCD (soit 16,70%). Le syndrome interstitiel est noté chez 4 patients, dont 3 sont atteints d'une SCL (soit 75%) et 1 d'une SCD (soit 25%). Ces résultats sont en accord avec ceux de (Steen, 2007).

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est notée chez 5 patients, dont 4 sont atteints d'une SCL (soit 80%) et 1 d'une SCD (soit 20%). Selon la littérature, la fibrose pulmonaire et l'HTAP sont les principales causes de décès actuels des patients atteints d'une SCS.

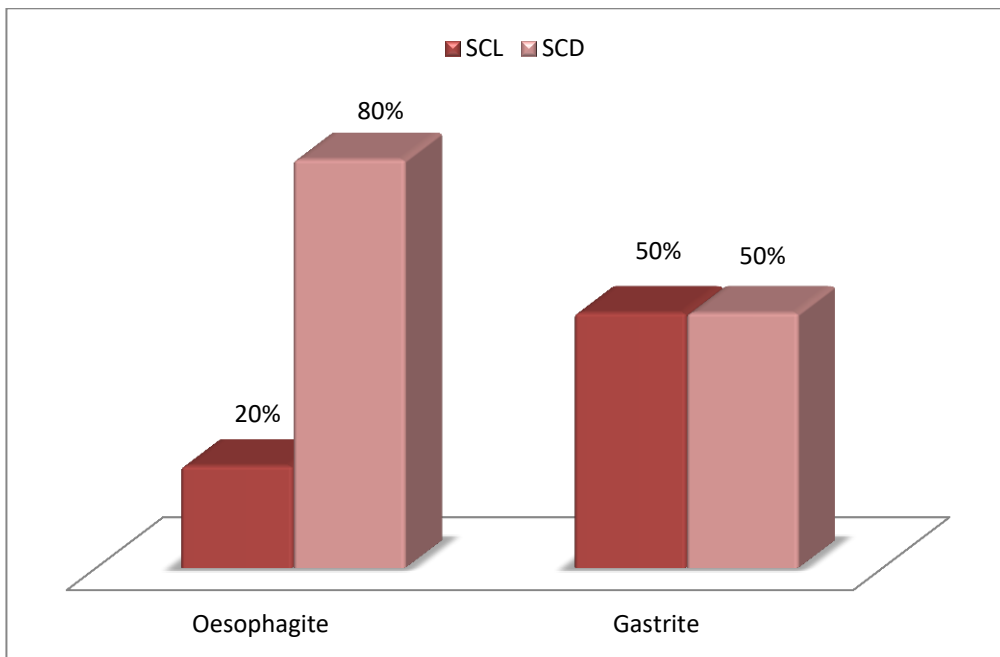
#### 13.4. L'atteinte muqueuse



**Figure 23 : fréquence de l'atteinte muqueuse selon la forme clinique de la SCS.**

L'atteinte muqueuse a été notée chez 3 patients, soit 5,76%. La présence de xérophtalmie ou de xérostomie est notée chez 57,1% ayant une SCD.

### 13.5. L'atteinte digestive

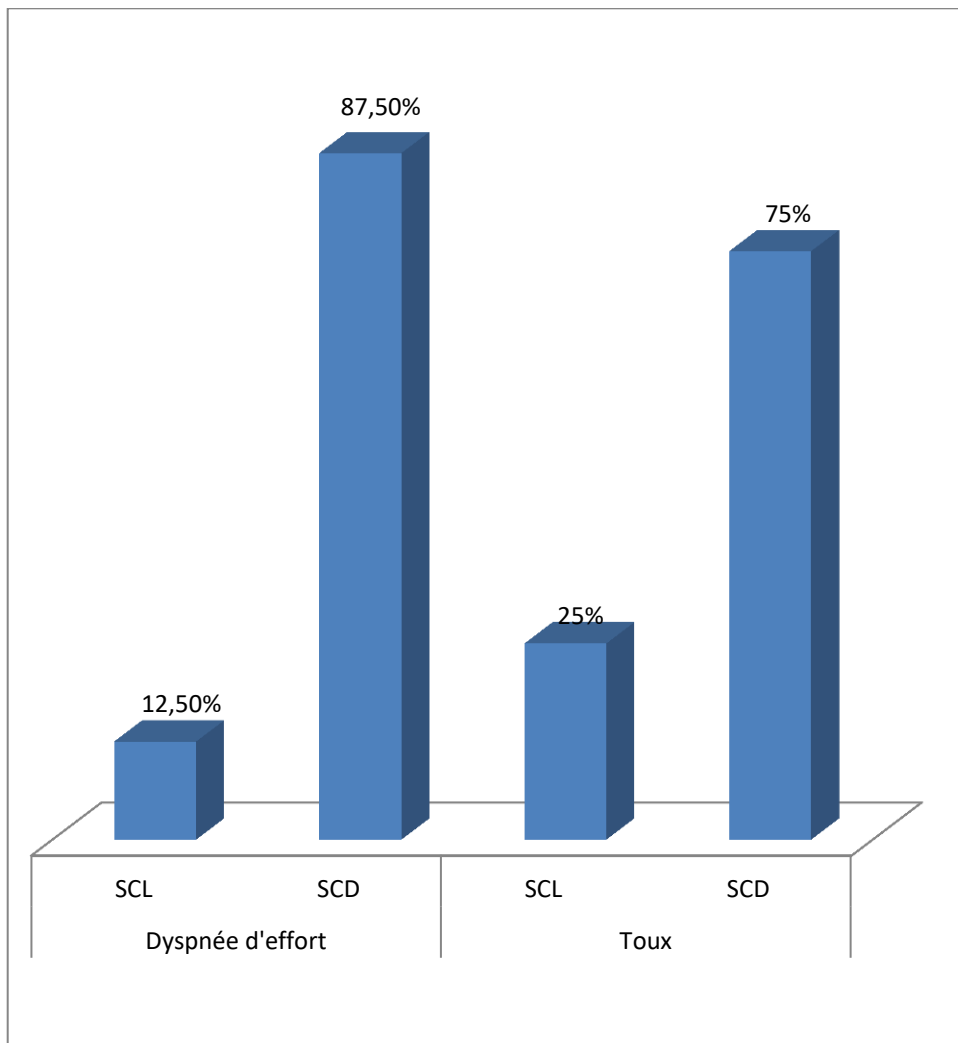


**Figure 24 : répartition des manifestations digestive selon la forme clinique de la SCS.**

Dans notre série, l'atteinte digestive représente 17,31%, parmi la totalité des atteintes et elle est plus fréquente dans la forme diffuse que limitée. Ces résultats convergent aux données de la littérature (**Forbes, 2009**).

Les atteintes des organes annexes au tube digestif, notamment le foie (cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune) et le pancréas (insuffisance pancréatique exocrine), peuvent être associées au cours de la SCS, cependant elles sont rares (**Marie, 2006**).

### 13.6. L'atteinte respiratoire



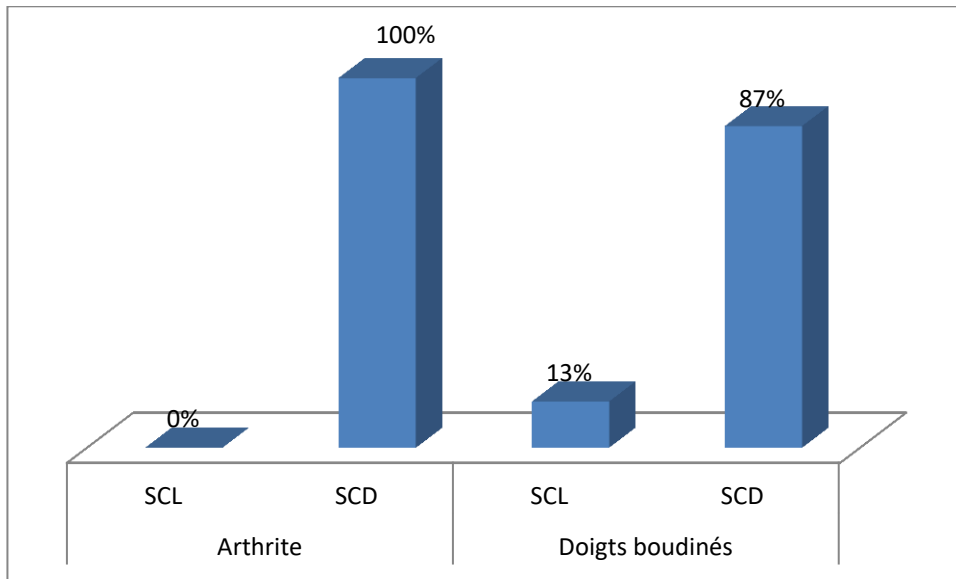
**Figure 25: répartition des manifestations respiratoire selon la forme clinique de la SCS.**

Les manifestations clinique d'une atteinte respiratoire étaient présentes chez 8 patients soit 15,38% des cas.

La dyspnée d'effort est plus fréquente chez 75% (87,5% pour SCD et 12,5% pour la SCL), alors que la toux est notée chez 25% des patients (25% pour SCL et 75% pour SCD).

Donc, selon la figure 25, on peut conclure que l'atteinte respiratoire est plus fréquente dans les formes diffuses que dans les formes limitées, ce qui concorde avec les données de (Cherif, 2014).

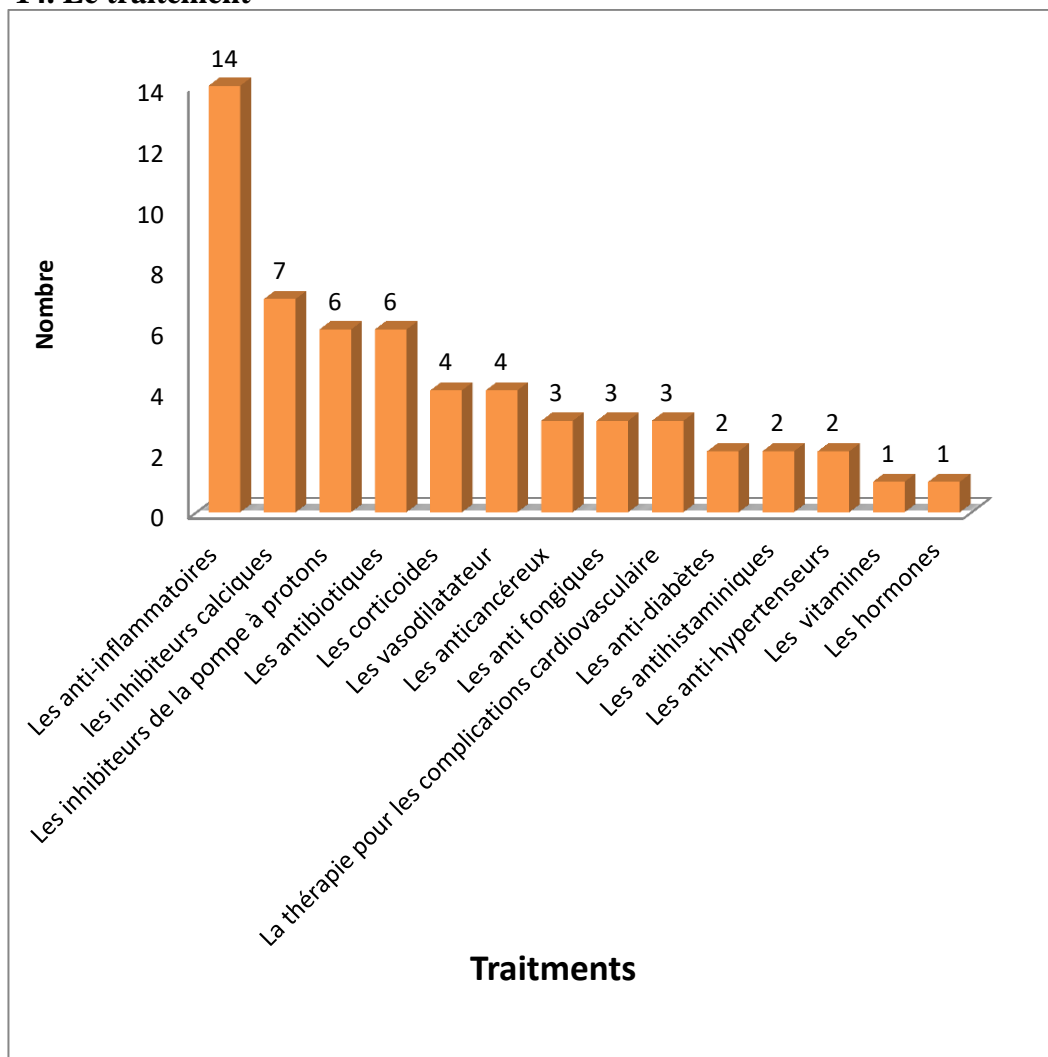
### 13.7. L'atteinte ostéo-articulaire



**Figure 26: fréquence de l'atteinte ostéo-articulaire selon la forme clinique de la SCS.**

Le pourcentage global des manifestations ostéo-articulaires, quel que soit le type d'atteinte, est de 38,46%. On note la présence de l'arthrite chez 8 patients (57,46%), avec 100% dans la forme diffuse. En plus des doigts boudinés chez 43,86% (6 patients), avec 87,50% dans la forme diffuse. Nos résultats sont en désaccord avec les données de la littérature.

## 14. Le traitement



**Figure 27: répartition des traitements de la SCS**

Les anti-inflammatoires et les inhibiteurs calciques sont les types de traitement les plus utilisés chez nos patients. Cela ne veut pas dire que les autres traitements ne sont pas utilisés car la prise en charge de la SCS est multidisciplinaire.

Le traitement dépend bien entendu de la forme de sclérodémie et de la sévérité des symptômes. Les traitements sont donnés en fonction des organes atteints.



# *Conclusion*

La sclérodermie systémique est une maladie auto-immune du tissu conjonctif caractérisée par ses manifestations cutanées polymorphes, mais son pronostic est lié au type de lésion systémique qui peut être associée.

Sur le plan pratique, le diagnostic de SCS repose sur une série de discussions cliniques, biologiques, radiologiques et immunologiques étayées par les critères de classification ACR.

L'évaluation immunologique de la SCS comprend la recherche d'anticorps antinucléaires. Les principaux anticorps trouvés dans la SCS comprennent l'anticorps anti-topoisomérase I, l'anticorps anti-centromère et l'anticorps anti-ARN polymérase. La prévalence de ces anticorps dépend de la population étudiée, mais aussi des tests immunologiques utilisés.

Une caractéristique clé de ces anticorps est leur association étroite avec un profil clinique particulier, leur permettant de prédire une lésion systémique, d'orienter les attitudes de traitement, d'estimer le pronostic avec plus de précision et de fournir une évaluation immunologique. C'est la base du traitement de la sclérodermie systémique.

La sclérodermie systémique reste l'une des maladies de la conjonctivite à forte mortalité, et malgré l'amélioration récente du pronostic, il n'existe actuellement aucun traitement capable d'inverser ou du moins de retarder sa progression naturelle. Par conséquent, l'étude de sa physiopathologie est une priorité, d'autant plus que les moteurs primaires ne sont pas encore identifiés et que certains de ses aspects ne sont pas encore élucidés, offrant de belles perspectives d'exploration future.

*Références*

*Bibliographiques*

- **Adams Waldorf KM, Nelson JL, 2008.** Autoimmune Disease During Pregnancy and the Microchimerism Legacy of Pregnancy. *Immunological Investigations*. 37: 631-644.
- **Allanore Y, 2016.** Physiopathologie de la sclérodémie systémique. *médecine/sciences*. 32:183-191.
- **Allanore Y, Saad M, Dieudé P, et al, 2011.** Genome-wide scan identifies TNIP1, PSORS1C1, and RHOB as novel risk loci for systemic sclerosis. *7*: 1002-1091.
- **Allcock RJ, Forrest I, Corris PA, Crook PR, Griffiths D, 2004.** A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. *Rheumatology*; 43:596-602.
- **Avouac J, Cagnard N, Distler JH, Schoindre Y, Ruiz B, Couraud PO et al, 2011.** Insights into the pathogenesis of systemic sclerosis based on the gene expression profile of progenitor-derived endothelial cells. *Arthritis & Rheumatism*. 63(11): p. 3552-3562.
- **Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizzone M, Vacher-Lavenu MC, Sibia J, 2006.** 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*. 54:2243-2249.
- **Avouac J, Walker U, Tyndall A, 2010. EUSTAR collaborators.** 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* .37:1488-15501.
- **Avouac J, Walker UA, Hachulla E, 2016.** EUSTAR collaborators. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis*. 75(1):103-9.
- **Barnes, J. & Mayes, M. D, 2012.** Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr. Opin. Rheumatol*. 24,165–170
- **Baron M, Lee P, Keystone EC, 1982.** The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Rheum Dis*. 41:147-52.
- **Bellando-Randone S, Guiducci S, Matucci-Cerinic M, 2012.** Very early diagnosis of systemic sclerosis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 122(1): 18-23.
- **Bielecki M, Kowal K, Lapinska A, Chwiesko-Minarowska S, Chyczewski L, Kowal-Bielecka O, 2011.** Peripheral blood mononuclear cells from patients with

systemic sclerosis spontaneously secrete increased amounts of vascular endothelial growth factor (VEGF) already in the early stage of the disease. *Advances in Medical Sciences*. 56(2): 255-263.

- **Block JA, Sequeira W , 2001.** Raynaud's phenomenon. *Lancet*. 357:2042-2048.
- **Bouissar W, Alaoui FZ, Moudatir M, Echchilali K, El Kabli H, 2015.**L'atteinte cutanéomuqueuse de la sclérodermie : étude de 142 cas. *La Revue de Médecine Interne*. 36: 91
- **Bussone G, Noël LH, Mouthon L, 2006.** Manifestations rénales de la sclérodermie systémique. *EMC - Néphrologie*. 1(1) : 1-7.
- **Camille F, Nakhle A, Stephane B, 2002.** Comment reconnaître une sclérodermie. *Rev Prat*.52:1884-1890.
- **Carvalho D, Savage CO, Black CM, Pearson JD, 1996.**IgG antiendothelial cell Autoantibodies from scleroderma patients induce leukocyte adhesion to human vascular endothelial cells invitro. Induction of adhesion molecule expression and involvement of endothelium-derived cytokines. *The Journal of clinical investigation*. 97(1): p. 111-119.
- **Carwile L, Roy E, 1997.** Sclérodermie systémique. *Traité de médecine interne*:1483-1487.
- **Carwile L, Roy E, 1997.** Sclérodermie systémique. *Traité de médecine interne*: 1483-1487).
- **Cerinic MM, Valentini G, Sorano GG, D'Angelo S, Cuomo G, Fenu L, et al, 2003.**Bloodcoagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 32(5): 285-295.
- **Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA, 2006.** Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension inscleroderma. *J Rheumatol*. 33 :269-274.
- **Chapin R, Hant FN, 2013.** Imaging of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 39:515-546.
- **Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S, 2000.** Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 27: 155-160.
- **Del Papa N, Quirici N, Scavullo C, Gianelli U, Corti L, Vitali C, et al, 2010.** Antiendothelial Cell Antibodies Induce Apoptosis of Bone Marrow Endothelial

- Progenitors in Systemic Sclerosis. *The Journal of Rheumatology*. 37 (10): p. 2053-2063.
- **Denton CP, Khanna D, 2017.** Systemic sclerosis. *Lancet Lond Engl*. 390 :1685-1699.
  - **Dieudé P, Boileau C, Allanore Y, 2015.** Immunogenetics of systemic sclerosis. *Autoimmun*. 10 : 282-290.
  - **Ferretti Monsier TA, 2010.** La sclérodermie : définition, traitements, conseils à l'officine. Thèse d'état de doctorat en pharmacie : 8-10.
  - **Fleischmajer R, Perlish JS, 1980.** Capillary alterations in scleroderma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2(2): p. 161-170.
  - **Fleischmajer R, Perlish JS, Shaw K, Pirozzi DJ, 1976.** Skin Capillary Changes in Early Systemic Scleroderma: Electron Microscopy and in Vitro Autoradiography With Tritiated Thymidine. *Archives of dermatology*. 112(11): 1553-1557
  - **Forbes A, Marie I, 2009.** Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology*. 48(3): 36-39.
  - **Frommer KW, Muller-Ladner U, 2008.** Expression and function of ETA and ETB receptors in SSc. *Rheumatology* :27-28.
  - **Galiè N, Humbert M, Vachieri JL et al, 2015.** ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *The European Respiratory Journal*, 46, 903–975.
  - **Gordzicky T, 2008.** L'atteinte pulmonaire et son traitement dans la sclérose systémique », *Le Bulletin*, printemps : 4.
  - **Greeno EW, Bach RR, Moldow CF, 1996.** Apoptosis is associated with increased cell surface tissue factor procoagulant activity. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 75(2): p. 281-9.
  - **Hachulla E, 2013.** Hypertension artérielle pulmonaire de la sclérodermie systémique. *Journal des Maladies Vasculaires*. 38: 71-72.
  - **Hetzer S, Buhren BA, Schrumpf H, Bölke E, Meller S, Kammers K, 2014.** Retrospective analysis of the frequency of centropalpebral telangiectasia in systemic

sclerosis patients treated with bosentan or ilomedin. *European journal of medical research*. 19: 2.

- **Hughes M, Allanore Y, Chung L, Pauling JD, Denton CP et al, 2020.** Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Nature Reviews Rheumatology*. 16, 208–221.
- **Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, 2008.** The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology* 47:1185–1192.
- **IHN H, SATO S, TAMAKI T, SOMA Y, TS UCHIDA T, ISHIBASHI Y, TAKEHARA, 1992.** Clinical evaluation of Scleroderma spectrum disorders using a point system. *Arch Dermatol Red*. 284:391-395.
- **Iwamoto N, Vettori S, Maurer B, et al, 2016.** Downregulation of miR-193b in systemic sclerosis regulates the proliferative vasculopathy by urokinase-type plasminogen activator expression. *Ann Rheum Dis* ; 75 : 303-310.
- **Johnson SR, Feldman BM, Hawker GA, 2007.** Classification criteria for systemic sclerosis subsets. *J Rheumatol* 34:1855-1863.
- **Joulal H, 2018.** Profil immunoclinique de la sclérodémie systémique .Thèse d'état de docteur en médecine : 52-57
- **Kahaleh B, Mulligan-Kehoe MJ, 2012.** Mechanisms of Vascular Disease. In Kahaleh B, Mulligan-Kehoe MJ. *Scleroderma*. Boston, MA: Springer US. p. 227-246.
- **Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V, 2009.** Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl*. 48: 45-48.
- **Khan D, Ansar Ahmed S, 2016.** The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*. 6: 635.
- **Kirby DF, Chatterjee S, 2014.** Evaluation and management of gastrointestinal manifestations in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 26:621–629.
- **Kirby DF, Chatterjee S, 2014.** Evaluation and management of gastrointestinal manifestations in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 26:621–629.
- **Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, 2008.** Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year

prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 58:3902-3912.

- **Lamzef L, Tazi Mezalek Z, Harmouche H, Maamar M, Adnaoui M, Aouni M, 2012.** Lasclérodémie systémique au Maroc : étude monocentrique de 65 cas. *La Revue de Médecine Interne.* 33: 149-150.
- **Lamzef L, Zoubida T, Harmouche H, Maamar M, Adnaoui M, Aouni M, 2012.** Lasclérodémie systémique au Maroc : étude monocentrique de 65 cas. *La Revue de Médecine Interne.* 33: 149-150.
- **LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, 1988.** Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *The Journal of Rheumatology.* 5 : 202-205.
- **LeRoy EC, Medsger TA, 2001.** Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 28:1573–1576.
- **Lippton HL, Hauth TA, Summer WR, Hyman AL, 1989.** Endothelin produces pulmonary vasoconstriction and systemic vasodilation. **Journal of Applied physiology (Bethesda, Md. 1985).** 66(2): 1008-1012.
- **Londono JC, Restrepo JE, Guzmán R, 1998.** Estudio descriptivo de 102 pacientes en el Hospital San Juan de Dios de Santa Fe de Bogotá. *Rev Colomb Reumatol.* 5:131-142.
- **Lori S, Matucci-Cerini M, Casale R, Generini S, Lombardi A, Pignone A, 1996.** Peripheral nervous system involvement in systemic sclerosis: the median nerve as target structure. *Clin Exp Rheumatol.* 14:601-605.
- **MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, Denton CP, Davar J, Coghlan J, 2001.** Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford)* 40:453–459.
- **MARIE I, 2006.** Atteinte digestive au cours de la sclérodémie systémique. *La Presse médicale.* 35(12): 1952-1965.
- **Matucci-Cerini M, Kahaleh B, Wigley FM, 2013.** Evidence That Systemic Sclerosis Is a Vascular Disease. *Arthritis & Rheumatism.* 65: 1953-1962.
- **Matucci-Cerini M, Kahaleh B, Wigley FM, 2013.** Review: Evidence That Systemic Sclerosis Is a Vascular Disease. *Arthritis & Rheumatism.* 65(8): 1953-1962.



- **Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM, 2013.** Review: Evidence That Systemic Sclerosis Is a Vascular Disease. *Arthritis & Rheumatism*. 65(8): 1953-1962.
- **Mavalia C, Scaletti C, Romagnani P, Carossino AM, Pignone A, Emmi L, et al, 1997.** Type 2 helper T-cell predominance and high CD30 expression in systemic sclerosis. *The American journal of pathology*. 151 (6): 1751-1758.
- **Mavalia C, Scaletti C, Romagnani P, Carossino AM, Pignone A, Emmi L, et al, 1997.** Type 2 helper T-cell predominance and high CD30 expression in systemic sclerosis. *The American journal of pathology*. 151 (6): 1751-1758.
- **Mayes MD, Lacey JR, JV, Dimmer JB, 2003.** Prevalence, incidence, survival and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis*. 48:2246-2255
- **Misra R, Darton K, Jewkes RF, 1995.** Arthritis in scleroderma. *Br J Rheumatol* 34 :831-837.
- **Misra R, Darton K, Jewkes RF, Black CM, Maini RN, 1995.** Arthritis in scleroderma. *Br J Rheumatol*. 34:831-837.
- **Morelli S, Barbieri C, Sgreccia A, Ferrante L, Pittoni V, Conti F, 1997.** Relationship between cutaneous and pulmonary involvement in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 24: 81-85.
- **Mouthon L, 2014.** Systemic sclerosis: views and thoughts for the future. *Presse Med*. 43:265–266.
- **Mouthon L, Allanore Y, Cabane J, Hachulla E, 2013.** Sclérodémie systémique. In: Guillemin LHE, Meyer O, Sibilia J, editors. *Maladies et syndromes systémiques*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences : 410-470.
- **Nadeau SE, 2002.** Manifestations neurologiques de la maladie du tissu conjonctif. *Neurol Clin*. 20 :151–178.
- **Nishijima C, Hayakawa I, Matsushita T, Komura K, Hasegawa M, Takehara K, et al, 2004.** Autoantibody against matrix metalloproteinase-3 in patients with systemic sclerosis. *Clinical and experimental immunology*. 138(2): 357-363.
- **Noda S, Asano Y, Nishimura S, et al, 2014.** Simultaneous downregulation of KLF5 and Fli1 is a key feature underlying systemic sclerosis. *Nat Commun*. 5: 5797.

- **Patel S, Ross L, McKelvie, Nikpour M, 2019.** Constrictive pericarditis as the presenting manifestation of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 58,732–734.
- **Peng Wj, Yan Jw, Wan Yn, Wang Bx, Tao Jh, Yang Gj, et al, 2012.** Matrix Metalloproteinases: A Review of Their Structure and Role in Systemic Sclerosis. *Journal of Clinical Immunology*. 32(6): 1409-1414.
- **Penn H, Denton C. P, 2008.** Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2 : 692–696
- **Planchon B, Pistorius MA, 1999.** Capillaroscopy and vascular acrosyndromes. *Journal des maladies vasculaires*. 24: 357-362.
- **Radić M, Martinović Kaliterna D, Radić J, 2010.** Infectious disease as aetiological factor in the pathogenesis of systemic sclerosis. *The Netherlands journal of medicine*. 68(11): 348-353.
- **Radstake TR, Gorlova O, Rueda B, et al, 2010.** Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus. 42 : 426-429.
- **Ranque B, Mouthon L, 2011.** Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 9: 311–318.
- **Reveille JD, Solomon DH, 2003.** American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines (2003). Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum*. 49:399–412.
- **Ren Y, Savill J, 1998.** Apoptosis: The importance of being eaten. *Cell Death and Differentiation*. 5(7): 563-568.
- **Rodnan GP, 1979.** Progressive systemic sclerosis (scleroderma), Arthritis and Allied Conditions. Ninth edition. Edited by DJ McCarty. *Philadelphia, Lea & Febiger*. 762-809.
- **Rongioletti F, Ferrelli C, Atzori L, Bottoni U, Soda G, 2018.** Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation. *G Ital Dermatol Venereol*. 153(2):208–215.
- **Sakkas LI, Chikanza IC, Platsoucas CD, 2006.** Mechanisms of Disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2(12): 679-685

- **Sakkas LI, Chikanza IC, Platsoucas CD, 2006.** Mechanisms of Disease: the role of immunecells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2(12): 679-685.
- **Sakkas LI, Xu B, Artlett CM, Lu S, Jimenez SA, Platsoucas CD, 2002.** Oligoclonal T cell expansion in the skin of patients with systemic sclerosis. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*. 168(7): 3649-3659
- **Salliot C, Mouthon L, Ardizzone M, Sibilia J, Guillevin L, Gottenberg JE, 2007.** Sjogren's syndrome is associated with and not secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 46:321-6.
- **Sato LT, Kayser C, 2009.** Andrade LEC. Nailfold capillaroscopy abnormalities correlate with cutaneous and visceral involvement in systemic sclerosis patients. *Acta reumatologica portuguesa*. 34 : 219-227.
- **Servettaz A, Agard C, Tamby MC, Guilpain P, Guillevin L, Mouthon L, 2006.** Physiopathologie de la sclérodermie systémique: état des lieux sur une affection aux multiples facettes. *La Presse Médicale*. 35(12): 1903-1915
- **SHAH AA, WIGLEY FM, HUMMERS LK, 2010.** Telangiectases in Scleroderma: A Potential Clinical Marker of Pulmonary Arterial Hypertension. *The Journal of Rheumatology*. 37: 98-104.
- **Silman A, 1988.** An epidemiological study of scleroderma in the west Midlands. *Br J Rheumatol*. 27 :286-90.
- **Sitia S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Di Bello V, Tomasoni L, Delfino L, 2009.** Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 8 :281-286.
- **STEEN V, 2009.** Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 48: 19-24.
- **Steen VD, 2003.** Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am*. 29:315-333.
- **Steen VD, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr, 2007.** Pulmonary arterial hypertension and severe pulmonary fibrosis in systemic sclerosis patients with a nucleolar antibody. *J Rheumatol*. 34:2230-2235.
- **Steen VD, Medsger TA Jr, 2007.** Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 66:940-944.
- **Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, Rudnicka L, 2020.** Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update. *Clin Rev Allergy Immunol*. 58 :40-51.

- **STREAMS BN, LIU V, LIEGEOIS N, MOSCHELLA SM, 2003.** Clinical and pathologic features of nephrogenic fibrosing dermopathy: A report of two cases. *J Am Acad Dermatol.* 48:42-7.
- **Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, Moroi Y, Fritzler MJ, Peebles C, 1980.** Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. Anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome. *Arthritis and rheumatism.* 23: 617-25.
- **Tennøe AH, Murbræch K, Andreassen JC, Fretheim H, Garen T, Gude E, Andreassen A, Aakhus S, Molberg Ø ET et al, 2018.** Left Ventricular Diastolic Dysfunction Predicts Mortality in Patients With Systemic Sclerosis. *Journal of the American College of Cardiology,* 72, 1804–1813,
- **Tian XP, Zhang X, 2013.** Gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *World journal of gastroenterology.* 19 : 7062-7068.
- **Tian XP, Zhang X, 2013.** Gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *World journal of gastroenterology.* 19: 7062-7028.
- **Trojanowska, M., Pope, J., Denton, C.P. & Varga, 2015.** Systemic sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers,* 1, 15002
- **Valenzuela A, Chung L, 2015.** Calcinosis: pathophysiology and management. *Curr Opin Rheumatol.* 27 :542-548.
- **Vanden Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, 2013.** Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatism.* 65(11): 2737-2747.
- **Varga J, Abraham D, 2007.** Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *Journal of Clinical Investigation.* 117(3): p. 557-567.
- **Varga J, Abraham D, 2007.** Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *Journal of Clinical Investigation.* 117(3): p. 557-567.
- **Vonk MC, Broers B, Heijdra YF, 2008.** Systemic sclerosis and its pulmonary complications in The Netherlands: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 68:961-965.
- **Walker JG, Stirling J, Beroukas D, Dharmapantni K, Haynes DR, Smith MD, 2005.** Histopathological and ultrastructural features of dermal telangiectasias in systemic sclerosis. *Pathology.* 37: 2205.

- **Wipff PJ, Rifkin DB, Meister JJ, Hinz B, 2007.** Myofibroblast contraction activates latent TGF- $\beta$ 1 from the extracellular matrix. *The Journal of Cell Biology.* 179(6): 1311-1323.
- **Yannick A, 2016.** Physiopathologie de la sclérodémie systémique. *medecine/sciences ; 32 :183-191.*
- **Zhou X, Tan FK, Milewicz DM, Guo X, Bona CA, Arnett FC, 2005.** Autoantibodies to fibrillin-1 activate normal human fibroblasts in culture through the TGF-beta pathway to recapitulate the "scleroderma phenotype". *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950).* 175(7): 4555-4560.

# *Résumé*

## Résumé

La sclérodémie systémique est une connectivité caractérisée par une accumulation de tissu fibrotiques au niveau de la peau et des organes internes des phénomènes auto-immuns et vasculaires, Les auto-anticorps retrouvés au cours de cette pathologie sont caractérisés par leur association spécifique aux différentes manifestations cliniques.

L'objectif de cette étude était de décrire le profil immunologique de la sclérodémie systémique chez une population adulte de la région de Constantine. Il s'agit d'une étude d'une étude épidémiologique, rétrospective et descriptive de la sclérodémie systémique, réalisée dans le service de médecine interne du Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Badis Constantine(CHUC). L'étude inclus 52 patients, dont 94% sont des femmes et l'âge varie entre 17 et 78 avec une moyenne de 43, 67ans.

Les formes diffuses étaient plus fréquentes que les formes limitées (67 vs 33%).

Les AAN étaient positifs dans 66, 66 % des cas. Les anti-centromères étaient plus fréquents dans la forme diffuse

Plusieurs sont les symptômes associés à la SCS. Les atteintes cutanées étaient présentes chez tous les patients, principalement le phénomène de Raynaud et la sclérose des doigts.

Le traitement dépend bien entendu de la forme de sclérodémie et de la sévérité des symptômes. Les traitements sont donnés en fonction des organes atteints.

Des études complémentaires à échelle nationale seraient souhaitables afin de mieux caractériser la sclérodémie systémique sur ses différentes facettes.

**Mots clés :** Sclérodémie systémique, auto-anticorps, profil immunocliniques, forme limitée, forme diffuse, anti-centromères.

## ملخص

التصلب الجهازي هو اتصال يتميز بتراكم الأنسجة الليفية في الجلد والأعضاء الداخلية لظواهر المناعة الذاتية والأوعية الدموية، وتتميز الأجسام المضادة الذاتية الموجودة أثناء هذا المرض بارتباطها المحدد بمظاهر سريرية مختلفة. كان الغرض من هذه الدراسة هو وصف الصورة المناعية لتصلب الجلد الجهازي لدى السكان البالغين في قسنطينة. هذه دراسة بالأشعة المقطعية لمدة شهرين على 52 مريضاً (وفقاً لمعايير الجامعة الأمريكية للروماتيزم) تم جمعها في مستشفى ابن باديس قسنطينة الجامعي. ركزت دراسة الملف الشخصي المناعي على الأبحاث حول الأجسام المضادة للنواة. لتحديد الأشكال المناعية السريرية لهذا المرض والخصائص السريرية والباراكلينيكية المرتبطة بالأجسام المضادة الذاتية، تمت مقارنة النتائج المناعية بعد ذلك بالبيانات السريرية التي تم جمعها في جدول العمليات. في العمر وما بين (17 و 78) مع متوسط عمر المرضى كان 43 +/- 13 سنة. تتجلى هيمنة الإناث في جميع سلاسل الأدب، 94.23% في سلسلتنا. كانت الأشكال السائدة أكثر شيوعاً من الأشكال المحدودة (67 مقابل 33%). كانت المضادات أكثر شيوعاً في الشكل المنتشر في كل مكان مقارنة بالأديبات، وكان مضاد الأيزوميراز (أو anti-Sc170) أكثر شيوعاً في الشكل المنتشر في كل مكان وهذا ما ينجح مع آراء الأدبيات، ولوحظت أعراض جلدية لـ SCS في جميع المرضى، بشكل أساسي ظاهرة رينود وتيبس الأصابع. هذا التردد هو 100%، أعلى قليلاً من الأدب. وسيكون من المستصوب إجراء مزيد من الدراسات الوطنية



## Abstract

Systemic sclerosis is a connectivity characterized by an accumulation of fibrotic tissue at the level of the skin and internal organs of autoimmune and vascular phenomena, The autoantibodies found during this pathology are characterized by their specific association to the different clinical manifestations.

The objective of this study was to describe the immunological profile of systemic sclerosis in an adult population in the Constantine region. This is a two-month retrospective cross-sectional study involving 52 patients with SSC (according to the ACR 2013 criteria), collected at the IbnBadis Constantine University Hospital (CHUC). The immunological profile study focused on the research of antinuclear antibodies. To identify immunoclinical forms of CBS and to determine the clinical and paraclinical characteristics of cases of SSC associated with auto-antibodies The immunological results were subsequently compared to the clinical data collected through an operating table. In age and between ( 17 and 78) with an average age of patients was 43 +/-13 years. The female predominance is clear in all series of literature , 94.23% in our series. Diffuse forms were more common than limited forms (67 vs. 33%). ANAs were positive in 66, 66% of cases. The anti-centromeres were more frequent in the diffuse form Contrary to the data of the literature, the anti-topoisomerase (or anti-Scl70) were more frequent in the diffuse form this is what works with the opinions of the literature, Skin symptoms of SSC were observed in all patients, primarily Raynaud's phenomenon and finger sclerosis. This frequency is 100%, slightly higher than reported in the literature. Further national studies would be desirable

**Année universitaire : 2021-2022**

**Présenté par :** Zahraoui Nazim  
Foughali Asma  
Boufatis Meriem

## **Etude épidémiologique de le Sclérodemie Systémique**

**Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master En IMMUNOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE**

La sclérodemie systémique est une connectivité caractérisée par une accumulation de tissu fibrotiques au niveau de la peau et des organes internes des phénomènes auto-immuns et vasculaires, Les auto-anticorps retrouvés au cours de cette pathologie sont caractérisés par leur association spécifique aux différentes manifestations cliniques.

L'objectif de cette étude était de décrire le profil immunologique de la sclérodemie systémique chez une population adulte de la région de Constantine. Il s'agit d'une étude d'une étude épidémiologique, rétrospective et descriptive de la sclérodemie systémique, réalisée dans le service de médecine interne du Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Badis Constantine(CHUC). L'étude inclus 52 patients, dont 94% sont des femmes et l'âge varie entre 17 et 78 avec une moyenne de 43, 67ans.

Les formes diffuses étaient plus fréquentes que les formes limitées (67 vs 33 %).

Les AAN étaient positifs dans 66, 66 % des cas. Les anti-centromères étaient plus fréquents dans la forme diffuse

Plusieurs sont les symptômes associés à la SCS. Les atteintes cutanées étaient présentes chez tous les patients, principalement le phénomène de Raynaud et la sclérose des doigts.

Le traitement dépend bien entendu de la forme de sclérodemie et de la sévérité des symptômes. Les traitements sont donnés en fonction des organes atteints.

Des études complémentaires à échelle nationale seraient souhaitables afin de mieux caractériser la sclérodemie systémique sur ses différentes facettes

**Mots-clefs :** Sclérodemie systémique, auto-anticorps, profil immunocliniques, forme limitée, forme diffuse, anti-centromères.

**Laboratoires de recherche:** Service de la médecine interne du centre hospitalo-universitaire Constantine.

**Encadreur :** MECHATI CHAHINEZ (MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Co-encadreur :** DEBBACHE HLNS (MCA-Centre Hospitalo-Universitaire Constantine).

**Examineur 1 :** CHETTOUM Aziez (Pr - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur 2 :** MESSAOUDI SABER (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).