

CHU Mustapha
Service de médecine interne
Pr Bouali, Chef de service

Université Alger 1 Benyoucef
Benkhedda
Faculté de Médecine d'Alger
Département de Médecine

La Sclérodermie Systémique

Professeur Djamilia SI AHMED
Service de médecine interne, CHU Mustapha

Polycopié destiné aux étudiants en médecine de 6^{ème} année
Module Maladies de Système

Année universitaire 2023-2024

Plan du cours

| | |
|--|----|
| 1. Introduction..... | 4 |
| 2. Physiopathologie | 4 |
| 2.1. Facteurs génétiques | 5 |
| 2.2. Facteurs environnementaux | 5 |
| 2.3. Principales Implications cellulaires | 5 |
| 2.3.1. La cellule endothéliale | 5 |
| 2.3.2. Les fibroblastes..... | 6 |
| 2.3.3. Les lymphocytes | 6 |
| 2.4. Conséquences..... | 6 |
| 3. Manifestations cliniques | 7 |
| 3.1. Le phénomène de Raynaud | 7 |
| 3.2. La sclérose cutanée | 7 |
| 3.3. Autres signes cliniques..... | 8 |
| 3.3.1. Les troubles de la pigmentation | 8 |
| 3.3.2. La Calcinose dermique | 8 |
| 3.3.3. Les Télangiéctasies | 8 |
| 3.3.4. Les atteintes osseuses | 8 |
| 3.3.5. Signes articulaires et musculo-tendineux..... | 9 |
| 3.4. Diagnostic différentiel: les états sclérodermiformes..... | 9 |
| 4. Classification | 9 |
| 5. Données Immunologiques..... | 10 |
| 6. Capillaroscopie..... | 11 |
| 7. Manifestations viscérales graves..... | 11 |
| 7.1 HTAP..... | 11 |
| 7.1.1. Sur le plan clinique..... | 12 |
| 7.1.2. Examens complémentaires..... | 12 |
| 7.2. Fibrose pulmonaire de la sclérodémie systémique..... | 14 |
| 7.2.1. Sur le plan clinique..... | 14 |
| 7.2.2. Examens complémentaires..... | 14 |
| 7.3. Atteinte digestive et retentissement nutritionnel | 15 |
| 7.4. Atteinte cardiaque..... | 15 |
| 7.4.1. Sur le plan clinique..... | 15 |
| 7.4.2. Examens complémentaires..... | 16 |
| 7.5. Atteintes rénales..... | 16 |

| | |
|---|----|
| 7.5.1. Critères de classification de la CRS..... | 16 |
| 7.5.2. Critères prédictifs de survenue d'une crise rénale | 17 |
| 7.5.3. Diagnostics différentiels d'une CRS..... | 17 |
| 7.6. Autres atteintes..... | 17 |
| 8. Recherche d'une maladie associée..... | 17 |
| 9. Traitement | 18 |
| 10. Conclusion..... | 19 |

Objectifs Pédagogiques

L'étudiant doit être capable de :

1. Définir la sclérodermie systémique
2. Synthétiser brièvement la physiopathologie
3. Classer la sclérodermie systémique
4. Préciser les principaux signes cliniques
5. Citer les principaux états sclérodermiformes
6. Rapporter les principales complications de la sclérodermie systémique (clinique et paraclinique)
7. Rapporter les principales thérapeutiques

Abréviations

| | |
|-------|--|
| ScS | Sclérodermie systémique |
| MEC | Matrice Extra Cellulaire |
| EFR | Exploration Fonctionnelle Respiratoire |
| CVF | Capacité Vitale Forcée |
| DLCO | Capacité de diffusion du monoxyde de carbone |
| LBA | Lavage Broncho-Alvéolaire |
| IRM | Imagerie par Résonance Magnétique |
| PID | Pneumopathie Interstitielle Diffuse |
| SOD | Surface de l'Oreillette Droite |
| VD | Ventricule Droit |
| VG | Ventricule Gauche |
| TAPSE | Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) |
| PAPS | Pression Artérielle Pulmonaire Systolique |
| VCI | Veine Cave Inférieure |
| DAP | Diamètre de l'Artère Pulmonaire |
| MAT | MicroAngiopathie Thrombotique |

1. INTRODUCTION

La Sclérodermie systémique (SSc) est une maladie auto-immune rare. Elle a été décrite en Italie par Curzio en 1753 mais elle reste largement méconnue des cliniciens.

Cause d'inquiétude, d'anxiété et d'inconfort et qui peuvent souvent entraver la qualité de vie de façon importante.

Elle touche essentiellement les femmes (3 à 8 femmes / 1 homme), avec un âge moyen d'environ 42 ans au moment du diagnostic de la maladie. Il existe des cas de sclérodermie systémique débutant dans l'enfance (rare), ou au contraire, chez les sujets plus âgés au-delà de 60 ans.

Sa prévalence est de 50 à 300/million ha.

Affection aux multiples facettes, la sclérodermie systémique est une maladie du tissu conjonctif au cours de laquelle coexistent:

- une fibrose du tissu conjonctif généralisé ou localisé
 - o Peau, Poumon, Appareil digestif, Cœur
- des altérations vasculaires
 - o Phénomène de Raynaud, Crise Rénale, Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
- des anomalies immunologiques
 - o Autoanticorps spécifiques : Anti-Scl70, Anti-centromère, Anti-ARNPolIII, Ac antifibrillarine
 - o Autoanticorps non spécifiques

Généralement, le premier signe de la maladie est le phénomène de Raynaud, qui peut précéder les autres signes de la maladie de 3 à 5 ans, voir plus.

2. PHYSIOPATHOLOGIE

La sclérodermie systémique (ScS) est une connectivite rare caractérisée par un processus de fibrose et une vasculopathie. Sa physiopathologie reste inexpliquée et plurifactorielle.

En effet, les patients atteints de cette maladie présentent tous des anomalies vasculaires, immunitaires et un dysfonctionnement des fibroblastes.

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

Certaines prédispositions génétiques et expositions environnementales ont été suggérées.

2.1. FACTEURS GENETIQUES

Le plus grand facteur de risque de développer une ScS mis en évidence au cours de ces dernières années semble être la présence d'antécédents familiaux de ScS.

La ScS est associée à certaines molécules HLA de type II. Les allèles DRB1*1104, DQA1*0501, DQB1*0301 sont fortement associés à la ScS chez les ethnies caucasiennes et hispaniques.

2.2. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

- La silice représente le principal facteur de risque extérieur de développer une ScS. Le rôle de la silice est connu depuis longtemps : il est noté une prévalence élevée de la maladie chez les tailleurs de pierre et les ouvriers des mines d'or (syndrome d'Erasmus).
- Les solvants organiques
- L'imputabilité des prothèses mammaires siliconées.
- L'imputabilité de certains agents infectieux: il est noté une similitude entre la protéine UL70 du virus cytomégalovirus (CMV) et l'ADN topoisomérase1.

2.3. PRINCIPALES IMPLICATIONS CELLULAIRES

La ScS est une maladie de l'endothélium caractérisée par une occlusion vasculaire qui survient au niveau des artères des doigts, du poumon, du cœur et des reins en conséquence à une hyperactivité artérielle et artériolaire ainsi qu'à une prolifération de l'intima.

2.3.1. LA CELLULE ENDOTHELIALE

En début de maladie, le lit endothélial est le siège d'une augmentation de l'apoptose, d'une hyperperméabilité avec perte de la barrière physiologique et d'anomalies de régulation de la tonalité vasculaire.

L'activation des cellules endothéliales est démontrée par l'expression de molécules d'adhésion à leur surface type VCAM, ELAM. Elles vont également sécréter le TGFB et l'Endothéline 1.

Dotée d'un pouvoir de vasoconstriction et d'activation des fibroblastes et de production de MEC, l'endothéline 1 (ET-1) a été détectée à des niveaux élevés de concentration dans le sérum des patients avec ScS, dans les glomérules de patients ayant développés une crise rénale sclérodermique (CRS) et ses taux corréleront bien avec la sévérité de l'HTAP.

Une synthèse accrue de monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) et vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) par les cellules endothéliales pourrait également augmenter le recrutement des lymphocytes et engendrer un processus inflammatoire.

2.3.2. LES FIBROBLASTES

Au cours de la ScS, les fibroblastes acquièrent un phénotype activé en myofibroblastes.

Les fibroblastes des patients ont un défaut d'apoptose. Ils fabriquent du TGFβ, à l'origine de la synthèse excessive de la matrice extracellulaire faite de fibres collagène de type I et III avec un défaut de leur catabolisme.

Le TGFβ favorise la synthèse par le fibroblaste, du CTGF, facteur de croissance prédominant dans la phase tardive de la sclérodémie systémique.

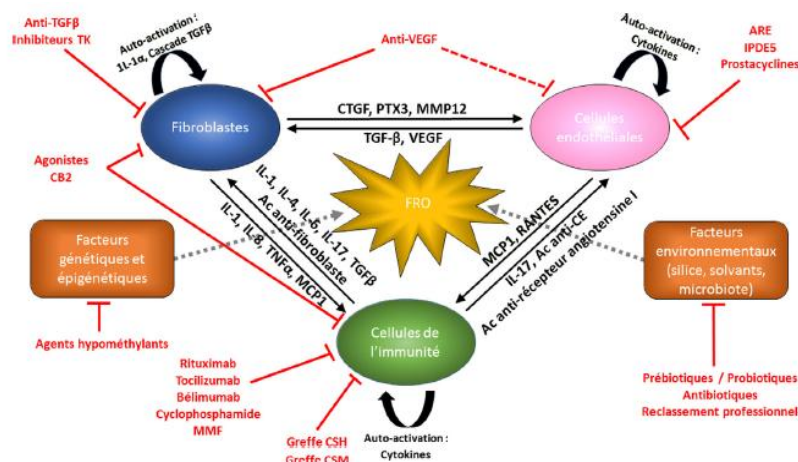
Ainsi, les fibroblastes activés sont responsables de l'activation et la synthèse excessive de collagène sous le contrôle de l'interleukine (IL) 4 qui exprime une propriété pro-fibrotique sur les fibroblastes, le Connective Tissue Growth Factor (CTGF), le Platelet Derived Growth Factor (PDGF), les Ac anti-fibroblastes et anti-PDGFR.

2.3.3. LES LYMPHOCYTES

Les cellules T participent dans la pathogénie de la ScS : Les T helper-2(TH2) secrètent les IL-4, IL-6 and IL-13 qui stimulent les cellules B et les chemokines, particulièrement le TGFB, et le C-X-C motif ligand 4 (CXCL4) plus dans les formes diffuses que limitées de façon plus marquée en début de maladie.

L'interleukine 4 produite par les cellules TH2 induit la production de TGF βéta par les macrophages et stimule la production du collagène par le fibroblaste.

L'activation lymphocytaire B est à l'origine de la production des auto-anticorps.



Physiopathologie de la ScS

2.4. CONSEQUENCES

Les modifications vasculaires au cours de la sclérodémie touchent à la fois les capillaires, les artères de petit calibre et les artérioles.

La conséquence de la souffrance des cellules endothéliales est le développement d'une microangiopathie. Au cours de cette microangiopathie, il est noté des phénomènes d'hyperagrégation plaquettaire et de thrombose.

Cette microangiopathie se manifeste par des vasospasmes qui, lorsqu'ils sont prolongés, entraînent une anoxie aggravant celles induites par la fibrose.

Ces anomalies microcirculatoires sont visibles à l'examen histologique et à la capillaroscopie.

L'endothéline-1 (ET-1) est un puissant vasoconstricteur qui en interagissant avec ses récepteurs A et B modifie le tonus vasculaire, entraînant des phénomènes ischémiques distaux et l'apparition d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Des taux élevés d'ET-1 ont été trouvés dans le sérum, le liquide broncho-alvéolaire et les tissus de patients atteints de ScS.

L'ET-1 intervient également dans l'initiation et le maintien de la fibrose en favorisant la prolifération des cellules musculaires lisses et des fibroblastes ainsi que la synthèse de matrice extra-cellulaire.

3. MANIFESTATIONS CLINIQUES

3.1. LE PHENOMENE DE RAYNAUD

Le phénomène de Raynaud est une manifestation quasi systématique dans la sclérodermie systémique, il s'observe dans 95% des cas.

C'est un acrosyndrome paroxystique.

Il est souvent inaugural et peut précéder l'ensemble des autres manifestations cliniques de plusieurs mois, voire de plusieurs années.

Il est bilatéral, pieds, mains, oreilles, nez, langue

Le phénomène de Raynaud peut devenir invalidant et se compliquer d'ischémie pulpaire, d'ulcérations digitales, de gangrène digitale

3.2. LA SCLEROSE CUTANEE

Le terme sclérodermie signifie littéralement «peau indurée», du grec : skleros, dur, et derma: peau.

La sclérose cutanée est définie par

- un épaissement cutané œdémateux définissant le doigt boudiné,
- un aspect scléreux où la peau est adhérente aux tissus sous jacents définissant la sclérodactylie,
- un aspect d'atrophie cutanée.

Toutes ces formes contribuent au score de la nouvelle classification de l'EULAR/ACR2013.

La sévérité de la sclérose s'exprime au niveau du visage par la disparition des rides avec un faciès figé, inexpressif et un rétrécissement de l'orifice buccal (microstomie) qui s'entoure de plis radiaires. La microstomie est définie par une limitation d'ouverture de la bouche définie par la distance inter-incisive en mm (<40mm).

La sclérose cutanée entraîne progressivement une limitation de l'extension des doigts c'est le signe de la prière.

La sclérose cutanée peut secondairement s'étendre à l'ensemble du corps. Elle est évaluée par **le score de Rodnan modifié (voir figure ci-dessous).**

Ce score est le moyen fiable et valide, le plus approprié et le plus reproductible pour mesurer l'épaississement cutané en effectuant une palpation au niveau de 17 sites du corps humain : le visage, thorax antérieur, l'abdomen, les bras, les avant-bras, les mains, les doigts, les cuisses, les jambes et les pieds.

Une échelle de 0 à 3 est utilisée.

Name: _____ Datum: _____

MODIFIED RODNAN SKIN SCORE

| | |
|---|---|
| <div><div>0</div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div> <div>Uninvolved Mild thickening Moderate thickening Severe thickening</div> | <div><input type="checkbox"/> Upper arm</div> <div><input type="checkbox"/> Abdomen</div> <div><input type="checkbox"/> Forearm</div> <div><input type="checkbox"/> Hand</div> <div><input type="checkbox"/> Fingers</div> <div><input type="checkbox"/> Thigh</div> <div><input type="checkbox"/> Leg</div> <div><input type="checkbox"/> Foot</div> |
|---|---|

0 : la peau est normale ;

1 : la peau est légèrement épaissie ; mais restant plissable

2 : la peau est moyennement épaissie, non plissable

3 : la peau est fort épaissie, figée aux plans profonds

L'extension de cette sclérose cutanée permet de définir les formes de sclérodermies systémiques (Leroy et Medsger 1988, modifié en 2001).

3.3. AUTRES SIGNES CLINIQUES

3.3.1. LES TROUBLES DE LA PIGMENTATION

à type d'hyper ou d'hypo pigmentation

3.3.2. LA CALCINOSE DERMIQUE

est responsable de la formation de nodules calcifiés qui s'ulcèrent en laissant échapper un produit crayeux.

3.3.3. LES TELANGIECTASIES

principalement sur le visage et les mains mais peuvent également se retrouver sur les muqueuses (les lèvres et la langue).

Les télangiectasies témoignent de la prolifération anarchique des cellules endothéliales.

3.3.4. LES ATTEINTES OSSEUSES

Des résorptions osseuses à type d'acro-ostéolyse doivent être recherchées. Elles touchent principalement les phalanges distales des mains et des pieds, mais peuvent également intéresser d'autres sites. Elles se manifestent par une résorption des houpes phalangiennes.

3.3.5. SIGNES ARTICULAIRES ET MUSCULO-TENDINEUX

1. Atteintes articulaires : arthralgies inflammatoires, raideur des doigts, des mains et des poignets, arthrites sont observées : environ 10-20% des patients ont des synovites cliniques au cours de leur maladie.
2. Des déformations articulaires importantes peuvent s'intriquer avec l'atteinte dermatologique pour induire des déformations complexes et invalidantes.
3. Les atteintes ténosynoviales : frictions tendineuses (crépitations à type de "cuir neuf", marqueur de sévérité de la maladie, syndrome du canal carpien.
4. Les atteintes musculaires : myalgies à un déficit moteur

3.4. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL: LES ETATS SCLERODERMIFORMES

1. La Morphée : sclérodermie localisée, non systémique, purment dermatologique. Elle peut se présenter sous forme de morphée en goutte, en coup de sabre, linéaire ou en plaques.
2. Scléromyxœdème
3. Fasciite à éosinophiles (Syndrome de Shulman)
4. Dermopathie fibrosante néphrogénique (fibrose systémique néphrogénique), survient après injection de Gadolinium chez un patient insuffisant rénal chronique.
5. Sclérocœdème de Buschke
6. Syndrome POEMS [polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, dysglobulinémie, lésions cutanées (skin)]
7. Amylose primitive
8. Réaction chronique du greffon contre l'hôte
9. Syndromes sclérodermiformes médicamenteux et toxiques
10. Syndromes sclérodermiformes iatrogènes
11. Porphyrurie cutanée tardive
12. Syndromes de vieillissement prématuré

4. CLASSIFICATION

Plusieurs classifications des sclérodermies se sont succédé dans les trente dernières années. Aujourd'hui, nous utilisons les critères de classification de l'EULAR/ ACR 2013. Ces critères sont plus sensibles et plus spécifiques que les critères de l'ACR de 1980, s'adaptant à des patients à la phase précoce de la maladie, tenant compte des données immunologiques de la maladie.

Ce sont les critères suivants :

- un épaissement de la peau des doigts des 2 mains s'étendant en amont des métacarpophalangiennes **(9 points)**

- des doigts boudinés (**2 points**) ou sclérodactylie (**4 points**) ;
- des ulcères digitaux (**2 points**) ou des cicatrices déprimées des bouts des doigts (**3 points**) ;
- des télangiectasies (**2 points**) ;
- des capillaires péri-unguéaux anormaux (**2 points**) ;
- une hypertension pulmonaire (**2 points**) ou une pathologie interstitielle pulmonaire (**2 points**) ;
- un phénomène de Raynaud (**3 points**) ;
- des anticorps associés à la ScS (anti-centromère, anti-topo-isomérase I, anti-ARN polymérase III) (**3 points**).

Les patients ayant un score ≥ 9 sont classés comme ScS.

On classe, ensuite, les patients en 3 principaux phénotypes, selon LeRoy et coll (1988-2001)

- Sclérodermie systémique cutanée diffuse, si la sclérose cutanée remonte au-dessus des coudes et/ou des genoux
- Sclérodermie systémique cutanée limitée, si la sclérose cutanée ne remonte pas au-dessus des coudes et des genoux ;
- Sclérodermie systémique *sine scleroderma* en l'absence de sclérose cutanée.
 - o Phénomène de Raynaud ou atteinte vasculaire périphérique équivalente (cicatrices pulpaire, ulcères pulpaire, nécrose digitale, anomalies capillaroscopiques) Absence d'une autre connectivité individualisée.
 - o Auto-anticorps positifs
 - o **Au moins une atteinte** : hypotonie œsophagienne distale, atteinte de l'intestin grêle, PID, HTAP, atteinte cardiaque typique, crise rénale sclérodermique
 - o **SANS** aucune infiltration cutanée

5. DONNEES IMMUNOLOGIQUES

Les Anticorps antinucléaires (AAN) sont présents dans plus de 90 % des cas de sclérodermie systémique.

Quatre d'entre eux sont spécifiques de la SSc:

- les anticorps antitopo-isomérase I ou anti-Scl70
- les anticorps anticentromère
- les anticorps anti-ARN polymérase de type III
- et les anticorps antifibrillarine (ou anti-U3-RNP).

D'autres ne sont pas spécifiques : il s'agit de :

- Ac anti-U1RNP peuvent être présents dans le syndrome de Sharp (connectivité mixte) et d'autres formes de chevauchement.
- Ac anti-PM-Scl, Ac anti-Ku sont spécifiques du syndrome de chevauchement SSc et myosite.

L'utilisation des anticorps pour la classification de la sclérodermie est utile pour différencier les formes cliniques de sclérodermies systémiques. Schématiquement:

- Les anticorps anti-scl-70 (antitopo-isomérase 1): SSc cutanées diffuses, PID
- Les anticentromères : SSc limitées, HTAP
- Les antiARN polymérase III : atteintes rénales de laSSc
- Les antiU3RNP : HTAP et myosite, Chevauchement...

6. CAPILLAROSCOPIE

L'anomalie capillaroscopique **majeure** est la présence de **mégacapillaires** (capillaires dilatés de **diamètre supérieur à 50µm**, habituellement autour de 100 µm).

D'autres anomalies doivent être recherchées : hémorragies, raréfaction capillaire, désert capillaire (zones avasculaires), désorganisation; effet sludge....

La capillaroscopie a une valeur pronostique au cours de la sclérodermie systémique. La Classification de Cutolo décrit trois stades de sévérité croissante : précoce, active, tardive.

7. MANIFESTATIONS VISCERALES GRAVES

7.1 HTAP

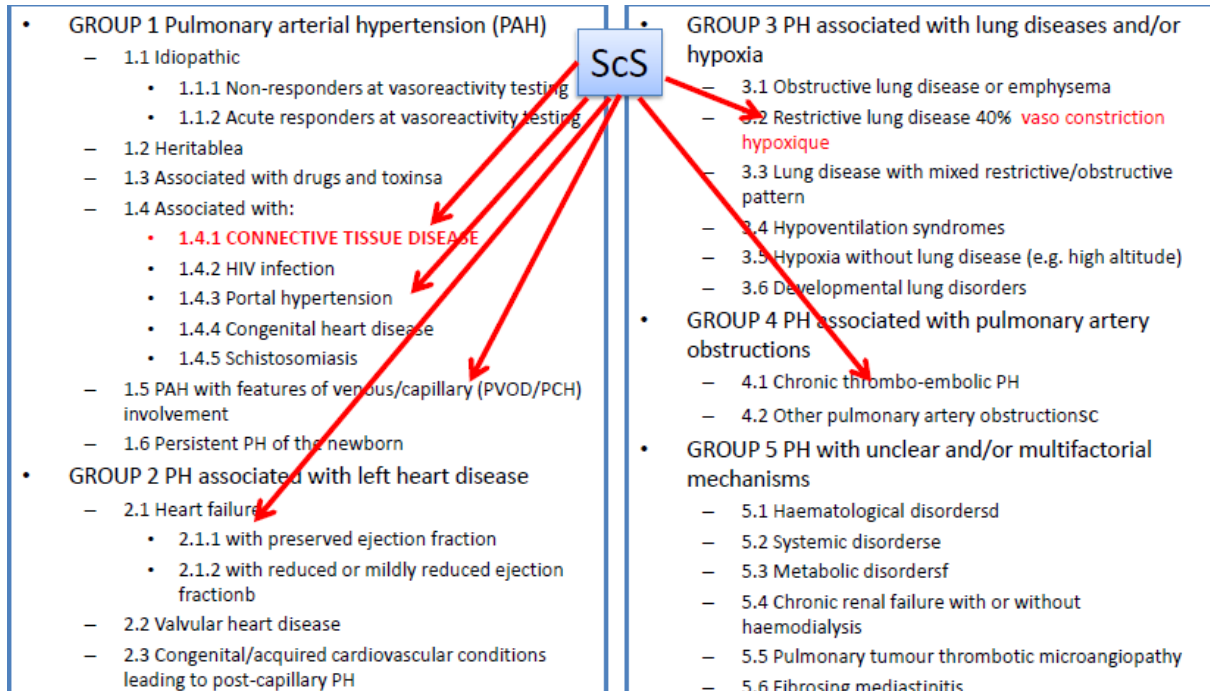
L'HTAP est la « bête noire » de la ScS. Elle concerne 7 à 12 % des ScS tant limitées que diffuses. Le taux de survie à un an est de l'ordre de 55%.

Trois mécanismes contribuent à l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires :

- la vasoconstriction,
- Le remodelage de la paroi du lit vasculaire pulmonaire
- et des phénomènes de thrombose in situ.

Au cours de la SSc, l'HTAP peut appartenir :

- au groupe 1 de la classification de l'HTAP, HTAP associée aux connectivites (sous groupe 1.4.1), HTAP précapillaire
- au groupe 1, HTAP associée à une hypertension portale dans le cadre du syndrome de Reynolds (sous groupe1.4.3), HTAP précapillaire.
- au groupe 1, HTAP associée à une maladie veino-occlusive (sous groupe1.5)
- au groupe 2, HTAP associée à une cardiopathie, HTAP post capillaire
- au groupe 3, HTAP associée à une pathologie respiratoire (sous groupe 3.2)
- au groupe 4, HTAP associée à une pathologie veineuse thrombo-embolique chronique (sous groupe 4.1)



Classification de l'HTAP ERS/ESC2022

7.1.1. SUR LE PLAN CLINIQUE

- Symptômes précoces
 - Dyspnée d'effort
 - Asthénie et épuisement rapide
 - Bendopnée (dyspnée en se penchant en avant)
 - Prise de poids par rétention
- Symptômes tardifs
 - Palpitations
 - Hémoptysies
 - Syncope d'effort
- Symptômes rares (en rapport avec la dilatation de l'artère pulmonaire)
 - Douleur thoracique d'effort
 - Dysphonie (syndrome d'Ortner)
 - Dyspnée, wheezing, toux, infections des voies aériennes inférieures

7.1.2. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

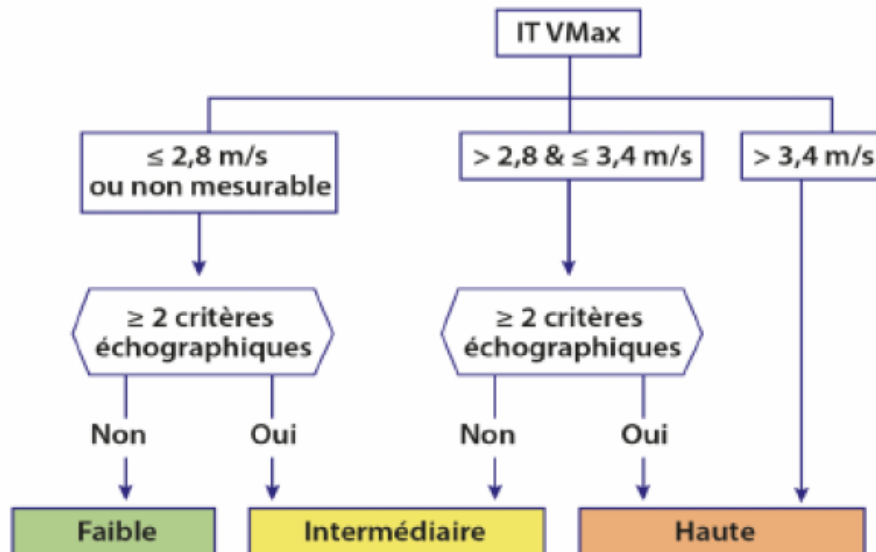
a. Examens biologiques

- **Dosage** du BNP ou du NT-proBNP, Gaz du sang artériel, Uricémie (hyperuricémie= marqueur prédictif d'HTAP dans le score DETECT).

b. Autres explorations

- **Echographie Doppler cardiaque.++++:** Meilleur test de dépistage. L'échodoppler cardiaque permet
 - d'estimer la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) en se basant sur l'étude de la vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide (VmaxIT) par l'équation simplifiée de Bernoulli.

- d'évaluer le retentissement de l'HTAP
 - dilatation des cavités droites, mouvement paradoxal du septum interventriculaire, SOD>18cm², Taille du VD/ VG>1 en 4 cavités, TAPSE/PAPS, État de la VCI, DAP>25mm, VmaxIP>2.2m/s
- déterminer une probabilité faible intermédiaire et haute de survenue d'une HTP (voir figure ci-dessous)



- **Le cathétérisme cardiaque droit** = examen de référence pour la confirmation diagnostique. Il permet de confirmer le diagnostic et permet une meilleure approche physiopathologique (voir tableau ci-dessous).
L'HTAP au cours de la ScS est **PRECAPILLAIRE** dans la majorité des cas. Quelques cas HTAP post capillaire ou mixte peut être diagnostiqués.

| Définition | Caractéristiques hémodynamiques |
|---------------------|---|
| HTP | mPAP >20 mmHg |
| HTP Pré-capillaire | mPAP >20 mmHg PAPO ≤15 mmHg PVR >2 Wood Units |
| HTP Post-capillaire | mPAP >20 mmHg PAPO >15 mmHg PVR ≤2 WU |

- Autres examens
 - mesure de la CVF
 - Capacité de transfert pulmonaire du CO : DLCO
 - Gazométrie artérielle
 - Test de marche de 6 minutes
 - IRM Cardiaque

7.2. FIBROSE PULMONAIRE DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

La PID de la sclérodermie est une complication **GRAVE**, longtemps asymptomatique. C'est la première cause de morbi-mortalité. L'atteinte pulmonaire fait partie des critères de classification de la SSc l'ACR /EULAR 2013.

7.2.1. SUR LE PLAN CLINIQUE

La clinique est modeste et non spécifique : Dyspnée d'effort parfois masquée par la limitation de l'exercice physique, Faiblesse générale, Toux non productive.

L'examen clinique retrouve des crépitants des bases pulmonaires, un hippocratisme digital rare, une diminution de l'augmentation thoracique. Parfois on note des signes droits (HTAP....).

7.2.2. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Le mauvais pronostic de la PID au cours de la ScS impose son **dépistage systématique**.

Le bilan doit comporter:

- **Test de marche de 6 min** avec mesure de la saturation en oxygène et l'estimation de la dyspnée à l'aide de l'indice de Borg. Les patients atteints de PID ont une distance de marche moindre que les patients indemnes. La sclérose cutanée limite considérablement ce test.
- **Épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)** avec mesure du coefficient de transfert du monoxyde de carbone (DLCO)
- **Tomodensitométrie thoracique haute résolution (TDM-HR)** : Examen de référence. Il permet :
 - Dépister la PID au stade précoce
 - Evaluer la sévérité selon l'étendue des lésions
 - Définir les profils radiologiques des fibroses (aspect en verre dépoli, rayons de miel, nodules hyper denses, opacités réticulaires bronchectasies....)
- **Autres examens, non indispensables**, pas d'indication en routine +++
 - LBA : alvéolite inflammatoire
 - Histologie
 - Pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) > 75 % des patients
 - Pneumopathie interstitielle commune (PIC) 11%
 - Fibrose centro-lobulaire exclusive (rôle du RGO)

Remarque : Ne pas omettre le rôle du RGO (présent chez 50 à 90% des patients) à l'origine de pneumopathie d'inhalation.

Les troubles moteurs œsophagiens (régurgitations, fausses routes, dilatation œsophagienne) sont à l'origine de lésions histologiques de fibrose centro-lobulaire.

7.3. ATTEINTE DIGESTIVE ET RETENTISSEMENT NUTRITIONNEL

L'atteinte digestive au cours de la ScS est la cause de 10% des décès après l'atteinte rénale, pulmonaire interstitielle et l'HTAP.

Elle peut toucher n'importe quelle partie du tractus depuis la cavité buccale jusqu'au sphincter anal.

- reflux gastro-œsophagien++++
- gastroparésie ;+++
- parésie intestinale progressive favorisant la malabsorption et la pullulation microbienne
- distension colique, constipation opiniâtre émaillée d'épisodes de débâcle diarrhéique, syndrome pseudo-obstructif
- incontinence fécale

Le syndrome sec est fréquemment associé dû à une microangiopathie sclérosante des glandes salivaires. D'authentique syndrome de Sjögren peut être associé.

Les atteintes digestives peuvent être à l'origine d'une dénutrition.

Le diagnostic de dénutrition sera posé devant un ou plusieurs des critères suivants:

- **Perte de poids < 5% en 1 mois ou < 10% en 6 mois**
- **IMC < 21 kg/m²**
- **Albuminémie < 35 g/l.**

7.4. ATTEINTE CARDIAQUE

L'atteinte cardiaque de la ScS conditionne à elle seule une partie du pronostic de la maladie. Les atteintes sont multiples et assez peu spécifiques.

Il peut s'agir d'une atteinte péricardique, d'une atteinte du myocarde voire de l'endocarde plus rarement.

L'atteinte myocardique peut aussi être **PRIMITIVE**, spécifique de la ScS. Il peut s'agir, alors, d'une atteinte myocardique focale ou diffuse touchant les deux ventricules ou d'une atteinte secondaire aux lésions pulmonaires ou rénales.

7.4.1. SUR LE PLAN CLINIQUE

L'atteinte cardiaque est silencieuse et d'évolution insidieuse. Elle se manifeste par des troubles conductifs et des troubles du rythme. Les facteurs prédictifs de l'atteinte cardiaque sont ; âge, sexe masculin, ulcères digitaux, myosite et atteinte pulmonaire. L'usage des inhibiteurs calciques est protecteur.

7.4.2. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- Echo-Doppler cardiaque, tissulaire
- IRM Cardiaque : distinguer entre l'inflammation et la fibrose

7.5. ATTEINTES RENALES

La crise rénale sclérodermique (CRS) est la principale manifestation néphrologique observée au cours de la sclérodermie systémique, survenant approximativement chez 2 à 5% des patients.

Elle est définie par la survenue, chez un patient sclérodermique :

- d'une HTA sévère d'emblée
- et/ou d'une insuffisance rénale rapidement progressive associée à une diminution de la diurèse sans autre étiologie que la sclérodermie systémique.

Les autres atteintes rénales secondaires à la sclérodermie systémique sont plus rares.

7.5.1. CRITERES DE CLASSIFICATION DE LA CRS

Des critères de classification de la CRS sont définis par le groupe de travail Scleroderma Clinical Trials Consortium (SCTC) 2023.

Il s'agit

- **HTA sévère** d'emblée et/ou d'aggravation progressive >140/90 mmHg obtenue à au moins 2 reprises en 24h, sans autre explication que la ScS.
 - o Pression systolique ≥ 140 mmHg
 - o Pression diastolique ≥ 90 mmHg
 - o Augmentation de la pression artérielle systolique ≥ 30 mmHg
 - o Augmentation de la pression artérielle diastolique ≥ 20 mmHg
- **Insuffisance rénale rapidement progressive**, parfois oligo- anurique, sans autre explication que la ScS.
 - o Augmentation de la créatinine sérique de $\geq 26,5$ $\mu\text{moles/l}$ ($\geq 0,3$ mg/dl) en 48 h
 - o Augmentation de la créatinine sérique à $\geq 1,5$ fois la valeur initiale, ce qui est connu au cours des 7 jours précédents
 - o Volume urinaire $< 0,5$ ml/kg/h pendant 6 h
- **Facteurs associés** pouvant corroborer le diagnostic
 - o Anémie hémolytique mécanique
 - o Rétinopathie hypertensive
 - o Surcharge hydrosodée
 - o Oligurie ou anurie
 - o Anomalies évocatrices à la PBR

7.5.2. CRITERES PREDICTIFS DE SURVENUE D'UNE CRISE RENALE

- Atteinte cutanée diffuse
- Fibrose cutanée d'évolution rapide
- Sclérodermie évoluant depuis moins de 4 ans
- AC anti-ARN polymérase III
- Corticothérapie récente à dose élevée (**Prédnisone > 15 mg/j dans les 3 mois précédents**)
- Anémie récente
- Atteinte cardiaque récente, épanchement péricardique, insuffisance cardiaque
- Traitement par ciclosporine dans les 3 mois précédents

7.5.3. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS D'UNE CRS

- Insuffisance rénale d'origine iatrogène (D-pénicillamine) .
- Insuffisance rénale fonctionnelle (insuffisance cardiaque, déshydratation, HTAP, traitement diurétique)
- Sténose des artères rénales (insuffisance rénale aigüe et/ou une HTA, IEC).
- Glomérulonéphrite proliférative ANCA-positif, le plus souvent de type anti-MPO (GNRP, hématurie et/ou protéinurie abondante sans HTA).
- MAT authentique.
- Fibrose néphrogénique systémique (insuffisance rénale chronique préalable, rôle du gadolinium).

7.6. AUTRES ATTEINTES

- atteinte des muqueuses : syndrome sec buccal
- hypotonie du sphincter anal
- atteinte neuropsychiatrique, anxiodépression.
- impuissance

8. RECHERCHE D'UNE MALADIE ASSOCIEE

La ScS peut être associée à toute autre maladie auto-immune. Cependant trois pathologies sont classiquement associées à une ScS. Il s'agit :

- **Hypothyroïdie par thyroïdite de Hashimoto**
 - o Dosage de TSH et de FT4, Ac anti-thyropéroxydase et une échographie thyroïdienne.
- **Syndrome de Sjögren**
 - o Ac anti-SSA/ Ro 52 et 60 KDa, facteurs rhumatoïdes.
 - o Biopsie des glandes salivaires accessoires, Echographie des glandes parotides si parotidomégalie.
 - o Examen ophtalmologique avec test de Schirmer.

- **Cholangite biliaire primitive**
 - Syndrome de cholestase.
 - Ac anti-mitochondries de type M2, Ac anti-GP210.
 - Échographie hépato-biliaire, Bili-IRM.
 - Ponction biopsie hépatique en seconde intention.

9. TRAITEMENT

Aucun traitement **curatif** à ce jour ne permet de guérir de la sclérodermie.

Le traitement de fond vise à freiner les mécanismes fondamentaux de la maladie en à travers les traitements immunosuppresseurs intensifs.

Les traitements symptomatiques dits "d'appoints" visent à limiter les conséquences de la maladie et à améliorer la qualité de vie.

| Les formes cliniques et les complications | Les thérapeutiques usitées |
|---|---|
| Sclérodermie systémique cutanée diffuse | MMF |
| | CYC |
| | HSCT |
| Phénomène de Raynaud / Ulcères digitaux | Inhibiteurs calciques |
| | Fluoxetine |
| | IPDE5 (Sildénafil, tadalafil) |
| | Iloprost |
| | ARE (Bosentan, ambrisentan) |
| Pneumopathie interstitielle diffuse | CYC |
| | MMF |
| | Tocilizumab |
| | Nintedanib |
| HTAP | IPDE5 (Sildénafil, tadalafil) |
| | Riociguat |
| | ARE (Bosentan) |
| | Ambrisentan plus tadalafil (bithérapie) |
| | Selexipag |
| | Prostacyclines (Treprostinil, Epoprostenol, Iloprost, Beraprost) |
| Gastrointestinal disease | Inhibiteurs de la pompe à protons / Prokinétiques Octréotide / Antibiotiques |
| Renal disease | IEC |
| Atteinte cardiaque | Inhibiteurs calciques |
| | IEC |
| | Anti-arrhythmic agents |
| | Immunosuppressive therapy |

ARE: antagonistes des récepteurs de l'endothéline ; IPDE5: inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5, MMF : Mycophénolate Mofetil, CYC : Cyclophosphamide, IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, HSCT : Greffe de cellules souches mésoenchymateuses

De nombreuses thérapeutiques sont en essai et pourraient constituer des perspectives thérapeutiques au cours de la sclérodémie systémique.

- Tocilizumab
- Nintedanib
- Lenabasum
- Abatacept
- Riociguat
- Sotatercept

Tout patient vivant avec une sclérodémie systémique doit bénéficier d'une éducation thérapeutique avec Soutien psychologique et kinésithérapie, (physiothérapie).

ATTENTION

Les corticoïdes peuvent favoriser la survenue d'une crise rénale sclérodémique. Toute prescription de corticoïde chez un patient sclérodémique doit être décidée avec le service référent (sauf urgence vitale)

L'administration prophylactique d'IEC n'a pas démontré à ce jour son efficacité pour prévenir la survenue d'une CRS.

10. CONCLUSION

Affection aux multiples facettes, la sclérodémie systémique est une maladie grave de part ses atteintes viscérales (HTAP, rein, cœur...), d'où l'intérêt d'un diagnostic PRECOCE.

Son expression clinique est très hétérogène et apparaît sous forme de fibrose et d'anomalies vasculaires.

Références bibliographiques

1. J.-P.Zuber, C Chizzolini, A. Leimgruber, P.-A. Bart, F.Spertini. Mécanismes pathogéniques de la sclérodémie et leurs conséquences thérapeutiques. Revue Médicale Suisse, Numéro 62 (19 avril 2006).
2. Van den Hoogen F et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis / Arthritis Rheum 2013; 65: 2737–47.
3. K.Didier ans al. Actualités dans la physiopathologie de la sclérodémie systémique : vers de nouvelles opportunités thérapeutiques. La Revue de Médecine Interne 2019 ; 40(10) : 654-663.
4. Hachulla E & al. Hypertension artérielle pulmonaire et sclérodémie systémique : les pièges. Presse Med 2011; 40:1546-53.
5. Hachulla E & al. Presse Med 2009; 38: 911-26.
6. Michaud et al. Mise au point sur les sclérodémies très précoces et précoce. La Revue de Médecine Interne 2019 ; 40 (8) : 517-522.
7. Classification des HTAP. ERS/ESC 2022
8. Michael Hughes, Ariane L Herrick, Marie Hudson Treatment of Vascular Complications in Systemic Sclerosis. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2023. Volume 49, Issue 2: 263-277
9. Benjamin Thoreau,Luc Mouthon. Treatment of systemic sclerosis. La Presse Médicale 2021; Volume 50, Issue 1 : 104088.