

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Mouloud MAMMERY  
de Tizi-Ouzou  
Faculté de Médecine  
Département de Pharmacie  
N° d'ordre:



جامعة مولود معمري

كلية الطب

قسم الصيدلة

تيزي وزو



**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES**  
**En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en**  
**Pharmacie**



**Présenté et soutenu publiquement**

**Le 09/07/2020**

**Sous le thème**

**“Profil en auto-anticorps anti-nucléaires  
dans la sclérodermie systémique”**

**Réalisé par :**

**BACHA Sabrina**  
**HAMADACHE Kenza**  
**BERDOUS Lydia**

**Encadré par :**

**Dr. MELLAL Yasmine**

**Examiné par :**

**Dr. TOUDERT Amar MAHU Faculté de Médecine UMMTO Président du jury**  
**Dr. KABRI Lynda Assistante CHU NEDIR Mohammed TO Examinatrice**

**Année universitaire : 2019/2020**

# Remerciements

*Dieu merci*, le tout puissant et le miséricordieux, de nous avoir donné le courage et la patience durant ces longues années d'étude et d'avoir nourri la force et la détermination d'accomplir ce modeste travail.

*Au Dr MELLAL Yasmine*

Nous tenons à remercier chaleureusement notre promotrice **Dr MELLAL Yasmine**, Maître assistante en Immunologie, d'avoir dirigé ce travail et pour la confiance et la patience dont elle a fait preuve à notre égard, son orientation, ses conseils judicieux et remarques constructives, nous avons eu grand plaisir de travailler sous votre encadrement.

Nous vous exprimons aussi notre profonde gratitude de tout l'intérêt que vous nous avez portés durant notre formation et de nous avoir tant appris sur l'immunologie avec la meilleure manière qu'elle soit, vous resterez un exemple pour nous.

Aux membres de notre jury, merci pour l'effort que vous avez déployé :

Au **Dr. TOUDERT Amar**, Maître assistant en Immunologie. Nous sommes reconnaissantes et honorées de vous voir présider le jury d'évaluation de notre mémoire, recevez l'expression de notre profond respect.

Au **Dr. KABRI Lynda**, Assistante en Immunologie. Nous vous remercions d'avoir accordé de votre temps et de votre intérêt pour examiner ce travail, nous sommes reconnaissantes, recevez l'expression de notre profond égard.

On remercie également **Pr S. S SALAH** de nous avoir accueillies au sein de son service d'Immunologie du CHU Mustapha BACHA et pour la confiance que vous nous avez accordée.

Au **Dr. HASSANI Rima**, Résidente en Rhumatologie au CHU Mohamed NEDIR, merci pour votre contribution à la réalisation de ce travail.

**Au personnel de l'unité auto-immunité** du service Immunologie du CHU Mustapha BACHA, merci pour votre contribution et votre aide,

Enfin, merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la rédaction et la réalisation de ce travail.

## ***DEDICACES***

*C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie ce travail :*

***À mes très chers parents BACHA Farid et BOUZAR Rosa***

***À mes adorables frères Salim et Rabah***

*Quoi que je dise ne sera guère suffisant pour exprimer tout ce que je ressens, ce travail est le fruit de vos nombreux sacrifices, de vos multiples souffrances pour mon éducation mais aussi un fruit de vos bénédictions. Je vous en serai reconnaissante à jamais que le bon Dieu vous garde à mes côtés.*

***À la mémoire de ma tante BOUZAR Fetta et de mes grands-parents.***

*Je sais que si vous étiez parmi nous, vous auriez été heureux et fiers, je vous porte toujours dans mon cœur et mon esprit. Que vos âmes reposent en paix et que Dieu tout puissant vous accorde sa clémence et sa miséricorde.*

***À mes merveilleuses tantes Farida et Sonia et mes tendres cousines.***

*Vous n'avez jamais cessé de me soutenir, m'orienter, m'encourager, et me reconforter durant toutes mes années d'étude. En ce jour mémorable je tiens à vous exprimer mon amour le plus profond et ma vive reconnaissance.*

***À mes oncles Lakhdar et Hakim.***

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'estime, du respect et de la reconnaissance que je vous porte.*

***À Slimane BENDOU***

*Je tiens à te remercier pour ton soutien et ton aide précieuse, et d'être un ami toujours présent.*

***À Ma chère promotrice Dr Yasmine Mellal.***

*Je ne saurai comment vous remercier pour tout ce que vous m'avez appris. Votre aide, votre gentillesse, votre modestie exemplaire, vos compétences professionnelles et qualités personnelles seront toujours pour moi une source d'inspiration.*

**Sabrina BACHA**

# DEDICACES

*Au nom de Dieu, le clément le miséricordieux*

*Je dédie ce travail, qui signe l'achèvement de mon cursus universitaire et scolaire, après de longues années d'études.*

*A mes très chers parents, **HAMADACHE Omar** et **OUANES Sadia**, pour tous vos sacrifices, votre amour, votre tendresse et votre soutien. J'espère que vous êtes et serez fière de moi, de ce que j'ai accompli et ce que j'accomplirai. Puisse Dieu vous prêter longue vie.*

*A mes deux frères, qui me sont très chers, à toi **Réda**, pour ton soutien et ton encouragement, tu as toujours été là pour moi, à toi mon petit **Zinou**, la source de notre joie, que dieu te préserve pour nous.*

*A toi ma **grand-mère**, source d'amour et de tendresse, merci pour tes encouragements.*

*A tous **mes oncles**, à toutes **mes tantes**, à mes **cousins** et **cousines**.*

*A **mes amies**, en souvenir des bons moments inoubliables, des délires et fous rires.*

*A **Nassim**, merci pour ton soutien et ton aide précieuse.*

*A notre promotrice, la brillante **Docteur Mellal Yasmine**, merci pour l'encadrement et les efforts que vous avez fournis pour nous, ce fut un plaisir de travailler avec vous.*

*Et à toute personne m'ayant soutenu, dans mon parcours scolaire et universitaire.*

***Kenza HAMADACHE***

# Dédicaces

*Pour cet achèvement symbolique, plein de valeur et surtout d'honneur et de fierté, je tiens à dédier non pas juste cette thèse, mais tout mon parcours scolaire et universitaire à :*

## ***Mes chers parents, BERDOUS Kaci et Malika***

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je porte pour vous et aucune expression ne pourrait traduire ma profonde gratitude et ma reconnaissance pour toutes ces années de sacrifices et de dévouement que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être.*

*Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir.*

*Puisse DIEU Le Tout Puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous accorder longue et heureuse vie que vous puissiez me guider vers d'autres pas si sereinement et affectueusement.*

## ***Ma chère soeur Fatma et son époux Takfarinas, ma douce sœur Thanina et son mari Fayçal et leur petite ange Mélina, ainsi que mon adorable sœur Kamilia***

*Merci énormément pour la confiance que vous me procurez.*

*Vous n'avez jamais cessé de me soutenir et de m'encourager dans tout ce que j'entreprends, vos conseils et soutien ont toujours guidé mes pas vers la réussite*

*Je prie Grand Dieu pour qu'il vous donne santé, bonheur et un radieux avenir !*

## ***Mes très chers frères Jugurtha, Massinissa et Amazigh***

*A tout ce qu'on passe ensemble, aux sentiments d'amours qui nous unissent.*

*Grand merci pour les meilleurs frères que vous êtes !*

*Que nos liens restent toujours solides et que le bon Dieu nous apporte bonheur et nous aide à réaliser tous nos vœux les plus chers et nous donner que le meilleur !*

## ***Mon admirable Promotrice Dr. MELLAL Yasmine***

*Votre très grande disponibilité, votre rigueur scientifique et votre immense culture médicale m'ont permis de travailler dans les meilleures conditions possibles. Vos qualités professionnelles et humaines imposent l'admiration. Ce fût un honneur de travailler avec vous. Vous êtes et vous resterez mon exemple à suivre.*

## ***Mes fabuleux amis***

*J'ai la chance inestimable d'être entourée d'amis si aimables et si généreux.*

*Vous avez animé et coloré mon quotidien par votre présence :*

***Fatima, Kenza et Sabrina, Merci pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble.***

*A celui qui croit toujours en moi, Akli, je te remercie infiniment pour tous tes précieux encouragements tout au long de nos années d'études,*

*Que le succès et le bonheur illuminent chaque jour de nos vies !*

# Table des matières

**PAGE DE GARDE**

**REMERCIEMENTS**

**DEDICACES**

<b>Liste des abréviations</b>	<b>I</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>V</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>VIII</b>
<b>Liste des annexes</b>	<b>IX</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>REVUE DE LA LITTERATURE</b>	
<b>1. Définition</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Historique</b> .....	<b>2</b>
<b>3. Épidémiologie</b> .....	<b>3</b>
<b>3.1 Incidence et prévalence</b> .....	<b>3</b>
<b>3.2 Age de survenue</b> .....	<b>3</b>
<b>3.3 Sexe ratio</b> .....	<b>3</b>
<b>4. Les formes de ScS</b> .....	<b>4</b>
<b>4.1 La forme cutanée diffuse (dcScS)</b> .....	<b>4</b>
<b>4.2 La forme cutanée limitée (lcScS)</b> .....	<b>5</b>
<b>4.3 Sclérodemie limitée ou Sine Scleroderma (ssScS)</b> .....	<b>5</b>
<b>5. Physiopathologie</b> .....	<b>6</b>
<b>5.1 Atteinte vasculaire</b> .....	<b>7</b>
5.1.1 Lésions vasculaires .....	<b>8</b>
5.1.2 Altération de l'angiogénèse.....	<b>8</b>
<b>5.2 Atteinte fibroblastique</b> .....	<b>8</b>
5.2.1 Facteurs intrinsèques .....	<b>9</b>
5.2.2 Facteurs extrinsèques.....	<b>10</b>
<b>5.3 Dysfonction du système immunitaire</b> .....	<b>11</b>
5.3.1 Anomalies de l'immunité cellulaire .....	<b>11</b>
5.3.2 Anomalies de l'immunité humorale .....	<b>12</b>
<b>6. Signes cliniques</b> .....	<b>14</b>
<b>6.1 Manifestations cutanéomuqueuses</b> .....	<b>14</b>

<b>6.1.1 Sclérose cutanée</b> .....	14
<b>6.1.2 Syndrome de Raynaud</b> .....	15
<b>6.1.3 Ulcères et nécroses digitaux</b> .....	16
<b>6.1.4 Télangiectasies</b> .....	17
<b>6.1.5 Calcinoses dermiques</b> .....	18
<b>6.1.6 Dyschromie</b> .....	18
<b>6.1.7 Syndrome Sec</b> .....	19
<b>6.2 Atteintes digestives</b> .....	19
<b>6.3 Atteintes pulmonaires</b> .....	20
<b>6.3.1 Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)</b> .....	20
<b>6.3.2 Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)</b> .....	21
<b>6.4 Atteintes cardiaques</b> .....	21
<b>6.5 Crise rénale sclérodermique</b> .....	21
<b>6.6 Manifestations ostéo-articulaires et musculaires</b> .....	21
<b>6.7 Manifestations neurologiques</b> .....	22
<b>7. Profil en auto-anticorps</b> .....	<b>22</b>
<b>7.1 Auto-anticorps spécifiques</b> .....	24
7.1.1 Anti-topoisomérase I (ATA) .....	24
7.1.2 Anti-centromères (ACA ou Anti-CENP) .....	25
7.1.3 Auto-anticorps anti-Nucléolaires .....	26
7.1.4 Anti-ARN polymérase II et III (anti-RNAP II et III) .....	30
7.1.5 Anti-U11/U12-RNP .....	30
<b>7.2 Auto-anticorps associés</b> .....	31
7.2.1 Anti-PM/Scl .....	31
7.2.2 Anti-U1-RNP .....	31
7.2.3 Anti- SSA (anti-Ro60), anti-TRIM21 (anti-Ro52) et anti-SSB .....	32
7.2.4 Anti-NOR90 ou anti-hUBF .....	32
7.2.5 Anti-Ku .....	33
7.2.6 Anti-RuvBL1 et anti RuvBL2 .....	33
<b>7.3 Auto-anticorps pathogéniques</b> .....	33
7.3.1 Anti-Endothelial cell antibodies (AECA) .....	33
7.3.2 Anti-fibrilline-1 .....	33
7.3.3 Anti-fibroblaste (AFA) .....	34
7.3.4 Anti-PDGF .....	34
<b>8. Critères diagnostiques</b> .....	<b>34</b>
<b>9. Traitement</b> .....	<b>36</b>
<b>9.1 Traitements des différentes atteintes</b> .....	36

9.1.1	Traitement du Phénomène de Raynaud.....	36
9.1.2	Traitement des ulcères digitaux.....	36
9.1.3	Traitement de la sclérose cutanée.....	36
9.1.4	Traitement de l'appareil locomoteur .....	36
9.1.5	Traitement de la crise rénale sclérodermique .....	37
9.1.6	Traitement de la PID .....	37
9.1.7	Traitement de l'HTAP.....	37
9.1.8	Traitement des atteintes digestives .....	37
<b>9.2</b>	<b>Traitement immunosuppresseur .....</b>	<b>37</b>
<b>9.3</b>	<b>Biothérapies .....</b>	<b>38</b>
<b>9.4</b>	<b>Thérapies cellulaires.....</b>	<b>38</b>
<b>PARTIE PRATIQUE</b>		
<b>PATIENTS ET METHODES</b>		
<b>I.</b>	<b>Patients.....</b>	<b>39</b>
1.	Recrutement.....	39
I.1.1	Population étudiée.....	39
I.1.2	Critères d'inclusion.....	39
I.1.3	Recueil des données .....	40
2.	Caractéristiques de patients .....	40
3.	Considérations éthiques .....	40
<b>II.</b>	<b>Méthodes.....</b>	<b>41</b>
1.	Prélèvement.....	41
2.	Démarche de l'étude.....	41
3.	Techniques utilisées .....	42
3.1	IFI sur cellules HEp-2/HEp-2000.....	42
3.2	Technique ELISA.....	44
3.3	Technique d'ImmunoDot .....	45
4.	Analyse statistique.....	47
<b>RESULTATS ET DISCUSSION</b>		
<b>I.</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>48</b>
1.	Caractéristiques épidémiologiques des patients .....	48
1.1	Répartition selon le sexe.....	48
1.2	Répartition selon L'âge.....	48
2.	Caractéristiques cliniques.....	49
2.1	Âge du début de la maladie.....	49
2.2	Durée d'évolution de la maladie.....	49

2.3 Répartition selon la forme clinique.....	49
2.4 Manifestations cliniques.....	50
<b>3. Profil en auto-anticorps anti-nucléaires .....</b>	<b>52</b>
3.1. Résultats de la recherche des AAN par IFI.....	52
3.1.1. Prévalence des AAN.....	52
3.1.2. Résultats des AAN selon l'aspect de la fluorescence.....	52
3.1.3. Résultats de la recherche des AAN selon le titre.....	53
3.2. Résultats de l'identifications des AAN .....	54
3.3. Résultats de la recherche des associations cliniques.....	56
<b>II. Discussion.....</b>	<b>58</b>
1. Caractéristiques épidémiologiques .....	58
2. Caractéristiques cliniques.....	58
3. Prévalence des auto-anticorps: .....	60
4. Associations clinico-biologiques:.....	65
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>67</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	
<b>ANNEXES</b>	
<b>RESUME/ABSTRACT</b>	

## Liste des abréviations

**AAN** : Anticorps anti-Nucléaire

**AANuc** : Anticorps anti-nucléolaire

**Ac** : Anticorps

**ACA** : Auto-anticorps Anti-centromères (anti-centromere antibodies)

**ACPA** : Anti-protéines citrullinés

**ACR** : American college of rheumatology

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AECA** : Auto-anticorps anti-cellule endothéliale (anti-Endothelial cell antibodies)

**AFA** : Auto-anticorps anti-fibroblaste

**Ag** : Antigène

**AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

**Anti-CENP** : Anti-protéines centromériques

**Anti-hUBF** : Anti-human upstream binding factor

**Anti-MMP** : Anti-Matrix metalloproteinase

**Anti-NOR90** : Anti-Nucleolar organisator 90

**Anti-PDGFR** : Anti-platelet derived growth factor

**Anti-Scl70** : Anti-topoisomérase I

**Anti-Sm** : Anti-Smith

**Anti-SSA** : Anti-Sjogren's Syndrome A

**Anti-SSB** : Anti-Sjogren's Syndrome B

**Anti-Th/To** : Anti-ribonucléoprotéine (7-2/MRP-RNP) / Anti- P ribonucléase (8-2/RNP)

## II

**Anti-U1/3-RNP** : Anti-famille U1/3 de ribonucléoprotéines

**ARA** : American Rheumatism Association

**ARN** : Acide ribonucléique

**ARNm** : Acide ribonucléique messenger

**ARNr** : Acide ribonucléique ribosomique

**ATA** : Anti-topoisomérase I

**Auto-Ac** : Auto-anticorps

**BAFF**: B cell activating factor of the TNF.

**CCL 2** : Chemokine ligand 2 (chimiokine)

**CREST** : (Calcinosis, Raynaud phenomenon, Esophageal involvement, Sclerodactyly, Telangiectasia)

**CRS** : Crise rénale sclérodermique.

**CSM** : Cellule souche mésenchymateuse

**CTGF** : Connective tissue growth factor

**DO** : Densité optique

**dcScS** : Sclérodermie systémique cutanée diffuse

**EFR** : Epreuve fonctionnelle respiratoire

**ELISA** : Enzyme-linked immunosorbent assay

**ET-1** : Endothéline-A

**EULAR** : European league against rheumatism

**FasL** : First apoptosis Ligand

**FRO** : Formes réactives d'oxygène

**HLA** : Human leukocyte antigens

**HTAP** : Hypertension artérielle pulmonaire

**HEp-2 / HEp-2000** : Human epithelial type 2 or 2000

**ICAM-1** : intercellular adhesion molecule-1

### III

**IFI** : Immunofluorescence indirecte

**Ig** : Immunoglobuline

**IL** : Interleukine

**IPP** : Inhibiteur de la pompe à protons

**IV** : Intraveineux

**kDa** : Kilo-dalton

**LB** : Lymphocyte B

**lcScS** : Sclérodémie systémique cutanée limitée

**LES** : Lupus érythémateux systémique

**IScS** : Sclérodémie systémique limitée

**LT** : Lymphocyte T

**LTh2** : Lymphocyte T helper 2 (Lymphocyte T auxiliaire 2)

**MAI** : Maladies auto-immunes

**MCP** : articulation métacarpo-phalangienne

**MEC** : Matrice extracellulaire

**MMF** : Mycophénolate mofétil

**mmHg** : Millimètre de mercure

**NO** : Monoxyde d'azote

**PDGF** : Platelet-derived growth factor

**PID** : Pneumopathie interstitielle diffuse

**PM** : Poids moléculaire

**PR** : Polyarthrite rhumatoïde

**RGO** : Reflux gastro-oesophagien

**RNP** : Ribonucléoprotéines

**ScS** : Sclérodémie systémique

**SGS** : Syndrome de Gougerot Sjögren

**SR** : Syndrome de raynaud

**TDM** : Tomodensitométrie

**TNF** : Tumor necrosis factor

**TGF- $\beta$**  : Transforming growth factor  $\beta$

**UD** : Ulcères digitaux

**VEDOSS** : Very early diagnosis of systemic sclerosis

**VEGF** : Vascular endothelial growth factor

**YRNA** : ARN non codant

# Liste des figures

## Revue de la littérature

<b>Figure 1</b> : Différents types de forme de la sclérodermie systémique.....	<b>04</b>
<b>Figure 2</b> : Les différents éléments impliqués dans la physiopathologie de la ScS.....	<b>07</b>
<b>Figure 3</b> : Aperçu schématique de la voie de signalisation du TGF- $\beta$ .....	<b>10</b>
<b>Figure 4</b> : Récapitulatif du processus physiopathologique de la sclérodermie systémique.....	<b>13</b>
<b>Figure 5</b> : Mains boudinées.....	<b>14</b>
<b>Figure 6</b> : Sclérodactylie (avec télangiectasies à la base du pouce gauche).....	<b>14</b>
<b>Figure 7</b> : Faciès sclérodermique.....	<b>15</b>
<b>Figure 8</b> : Syndrome Raynaud au début de sa survenue (à gauche) et dans sa phase tardive cyanosée (à droite).....	<b>16</b>
<b>Figure 9</b> : Séquelles d'ulcérations digitales (avec perte de substance). ....	<b>16</b>
<b>Figure 10</b> : Nécrose digitales.....	<b>17</b>
<b>Figure 11</b> : Amputations des doigts.....	<b>17</b>
<b>Figure 12</b> : Télangiectasies faciales.....	<b>17</b>
<b>Figure 13</b> : Calcinoses sous-cutanées. ....	<b>18</b>

<b>Figure 14</b> : Radiographie présentant des érosions articulaires et une calcinose pulpaire.....	<b>18</b>
<b>Figure 15</b> : Sclérose cutanée du dos.....	<b>18</b>
<b>Figure 16</b> : hypochromie de la peau des mains.....	<b>18</b>
<b>Figure 17</b> : Estomac pastèque au cours de la sclérodermie systémique.....	<b>19</b>
<b>Figure 18</b> : Scanner thoracique en coupe fine haute résolution : aspects de pneumopathie infiltrative diffuse. Aspect de verre dépoli basal bilatéral, images linéaires. ....	<b>20</b>
<b>Figure 19</b> : Acro-ostéolyse distale : résorption des houppes phalangiennes avec aspect caractéristique de l'ongle de l'index. ....	<b>22</b>
<b>Figure 20</b> : La fluorescence est homogène dite en « verre dépoli » pour l'ensemble du noyau. Un marquage du nucléole peut être observé. ....	<b>24</b>
<b>Figure 21</b> : Fluorescence de l'anti-centromère par IFI sur cellules Hep-2/Hep-2000 .....	<b>25</b>
<b>Figure 22</b> : Synthèse des ribosomes dans le nucléole. ....	<b>26</b>
<b>Figure 23</b> : Aspect nucléolaire homogène. ....	<b>27</b>
<b>Figure 24</b> : Aspect nucléolaire moucheté. ....	<b>27</b>
<b>Figure 25</b> : Aspect nucléolaire homogène moucheté. ....	<b>28</b>
<b>Figure 26</b> : Aspect nucléolaire clumpy. ....	<b>29</b>
<b>Figure 27</b> : Aspect sur HEp-2 de SSB/La. ....	<b>32</b>
<b>Figure 28</b> : Aspect moucheté typique de SSA/Ro. ....	<b>32</b>

## Partie Pratique

<b>Figure 29</b> : Répartition des patients selon leur provenance. ....	<b>40</b>
<b>Figure 30</b> : Schéma de la démarche de l'étude. ....	<b>42</b>
<b>Figure 31</b> : Principe de la technique IFI sur cellules HEp-2/HEp-2000. ....	<b>44</b>

<b>Figure 32</b> : Schéma de la cellule HEp-2 (human epithelium-2). .....	<b>44</b>
<b>Figure 33</b> : Principe de la technique ELISA. ....	<b>46</b>
<b>Figure 34</b> : Principe et mode opératoire de la technique immunoDot. ....	<b>47</b>
<b>Figure 35</b> : Répartition des patients selon le sexe.....	<b>49</b>
<b>Figure 36</b> : Répartition des patients selon l'âge.....	<b>50</b>
<b>Figure 37</b> : Répartition des patients selon la forme clinique.....	<b>51</b>
<b>Figure 38</b> : Prévalence des AAN chez les patients. ....	<b>53</b>
<b>Figure 39</b> : Résultats de la recherche des AAN selon l'aspect de la fluorescence. ....	<b>54</b>
<b>Figure 40</b> : Résultat de la recherche des AAN selon le titre. ....	<b>54</b>

## Liste des tableaux

### Revue de la littérature

<b>Tableau I</b> : Différence de caractéristiques entre la lcScS et la dcScS. ....	<b>06</b>
<b>Tableau II</b> : Principaux auto-anticorps associés à la ScS, d'après Kayser et al., 2015 et Choi et al., 2016. ....	<b>23</b>
<b>Tableau III</b> : Critères de classification ACR-EULAR de la Sclérodémie Systémique, 2013.....	<b>35</b>

### Partie Pratique

<b>Tableau IV</b> : Fréquence des manifestations cliniques chez les patients. ....	<b>52</b>
<b>Tableau V</b> : Prévalence des différents auto-anticorps. ....	<b>56</b>
<b>Tableau VI</b> : Répartition de l'anti-Scl70 chez les patients avec et sans PID .....	<b>57</b>
<b>Tableau VII</b> : Répartition de l'anti-Scl70 chez les patients avec et sans UD .....	<b>57</b>
<b>Tableau VIII</b> : Résultat de la recherche des associations cliniques (valeurs <i>p</i> ) .....	<b>58</b>
<b>Tableau IX</b> : Tableau comparatif des différentes prévalences des auto-anticorps retrouvées dans notre série avec d'autres études .....	<b>65</b>
<b>Tableau X</b> : Les associations cliniques des auto-anticorps d'après la littérature .....	<b>66</b>

## Liste des annexes

**Annexe I** : Scores de Rodnan.

**Annexe II** : Schéma montrant la localisation des antigènes CENP du kinétochore.

**Annexe III** : Critères de classification de la sclérodermie systémique de l'American Rheumatism Association (ARA) de 1980.

**Annexe IV** : Définition des sous-groupes de sclérodermies systémiques proposée par LeRoy et al. (1988).

**Annexe V** : Critères de diagnostic de sclérodermie systémique (d'après LeRoy et al.), 2001.

**Annexe VI** : Schéma critères VEDOSS 2012.

**Annexe VII** : Fiche de renseignements (page 01 et 02).

**Annexe VIII** : Formulaire de consentement.

**Annexe IX** : Les Protocoles opératoires des techniques utilisées.

**Annexe X** : Matériel pour la réalisation des différentes techniques.

# ***INTRODUCTION***

La sclérodémie est une maladie caractérisée essentiellement par un durcissement de la peau (*sclero* signifie dur en grec, *dermis*, peau). Elle regroupe plusieurs maladies ayant en commun une fibrose cutanée. Il existe plusieurs formes de sclérodémie : soit la maladie ne touche que certains endroits de la peau dans ce cas elle est dite localisée (ScL), soit elle est plus étendue et atteint aussi les organes internes, comme le tube digestif, le cœur, les poumons, dans ce cas elle est dite systémique.

La sclérodémie systémique (ScS) est caractérisée par une physiopathologie complexe impliquant une vasculopathie, une atteinte fibroblastique et une dysfonction du système immunitaire responsable de la production d'auto-anticorps.

Plusieurs auto-anticorps retrouvés dans la ScS sont dirigés contre le noyau et représentent des marqueurs importants de cette pathologie puisqu'ils apportent une aide précieuse au diagnostic. Certains de ces anticorps sont également associés à des formes de la maladie, à certains phénotypes cliniques et à un bon ou mauvais pronostic, de ce fait, ces anticorps sont également des marqueurs pronostiques.

Pour ces raisons, notre mémoire se penche sur le profil en auto-anticorps anti-nucléaires au cours de la ScS. Nous nous intéressons précisément à la prévalence de ces anticorps et à leurs associations cliniques.

## Objectifs

Notre étude est descriptive et rétro-prospective. Elle est réalisée sur des patients algériens atteints de sclérodémie systémique et a comme objectifs :

- L'objectif principal est de déterminer le profil en auto-anticorps anti-nucléaires au cours de la sclérodémie systémique.
- Notre étude a également deux objectifs secondaires : déterminer les caractéristiques cliniques des patients sclérodermiques et établir les associations entre les auto-anticorps et les formes et signes cliniques chez ces patients.

**REVUE DE LA  
LITTERATURE**

## **1. Définition**

La sclérodémie systémique (ScS) est une maladie auto-immune rare, non spécifique d'organe caractérisée par un dépôt excessif de collagène (fibrose), une vasculopathie et dysfonctionnement immunitaire (production d'auto-anticorps) (1).

La ScS suit une évolution chronique et progressive, la gravité des différentes atteintes est variable. Elle est associée à une qualité de vie considérablement réduite, une invalidité importante et un taux de mortalité élevé (2).

Il est important de ne pas confondre la ScS avec la sclérodémie localisée, appelée également morphee, où l'on retrouve uniquement une sclérose cutanée, sans atteinte viscérale et sans production d'auto-anticorps (1) (3).

## **2. Historique**

Des cas d'atteintes cutanées compatibles à la ScS ont été retrouvés dans des écrits appartenant à *Hippocrate*, *Galien* et *Avicenne* (4) . La première description convaincante de la maladie a été retrouvée dans une monographie écrite par *Carlo Curzio* et publiée à Naples en 1753 (1). Le cas concernait une jeune femme de 17 ans nommée *Patrizia Galiera* qui décrivit alors une dureté de la peau s'étalant sur tout son corps et une difficulté à bouger ses membres (4).

En 1847, la maladie a été encore une fois décrite par *Grisolle* et *Forget*. C'est en 1865 que le terme « sclérodémie » a été adopté par *Harteloup*, il s'en est suivi un ensemble d'articles qui comprenait plus de 500 cas (4).

L'association d'une vasoconstriction anormale à une sclérodémie diffuse a été documentée par *Raynaud* en 1865, ceci a été constaté sur un fermier qui présentait des engourdissements aux bras en hiver et le développement graduel de la dureté de ses mains. Une dizaine d'année plus tard, la coexistence entre la calcinose et la sclérodémie a été constatée en étudiant le cas d'une femme de 40 ans qui présentait des gonflements aux doigts (4).

Dans les débuts des années 1900, la sclérodémie localisée (morphea) et la sclérodémie systémique ont été différenciées, en se basant sur l'observation des anomalies cutanées et viscérales associées à chacune des entités (5).

En 1980, American Rheumatism Association (actuel American College of Rheumatology) a proposé une série de critères permettant d'individualiser la ScS des autres maladies auto-immunes. Par la suite *Leroy* et ses collaborateurs ont suggéré une classification de la maladie en deux formes en fonction de l'atteinte cutanée : la forme limitée et la forme diffuse (6).

### **3. Épidémiologie**

#### **3.1 Incidence et prévalence**

L'incidence et la prévalence estimées varient d'une zone géographique à une autre. Ceci peut s'expliquer par une véritable variabilité de fréquence basée sur les différences géographiques ou ethniques, ou reflètent simplement des méthodes d'études différentes (2).

Comparée à d'autres connectivites, la ScS est rare (1). L'incidence globale se situe entre 8 et 56 nouveau cas / million / an (7). La prévalence est de 1 à 2 cas pour 100000 habitants (3).

En Europe, des études épidémiologiques ont montré un gradient de fréquence nord-sud pour la ScS, avec une fréquence plus élevée au sud. En Asie, la fréquence est moins élevée (2).

La prévalence est plus élevée chez la race noire (8).

#### **3.2 Age de survenue**

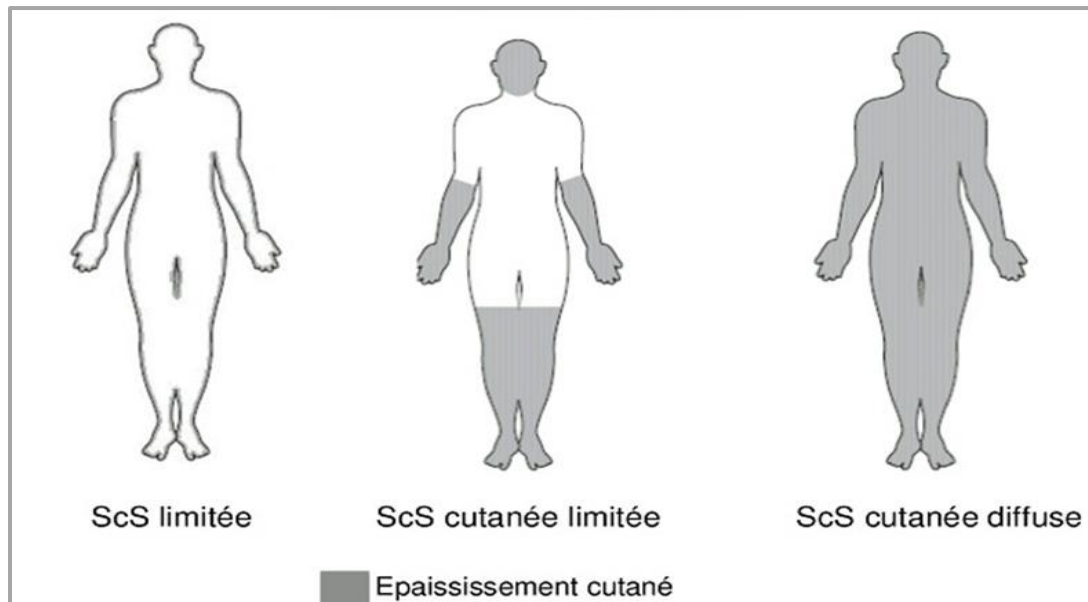
La maladie est rare chez l'enfant, le pic d'incidence se situe autour de 50 ans (9). De nombreuses études ont montré que la population noire a un âge d'apparition plus avancé et des atteintes plus sévères que la population blanche (8).

#### **3.3 Sexe ratio**

La ScS est caractérisée par une prédominance féminine avec un sexe-ratio F/H variant 2,1 à 8 (10).

## 4. Les formes de ScS

La ScS se caractérise par un spectre d'atteintes étendu, ce qui permet de définir trois formes, qui se différencient essentiellement par l'atteinte cutanée, allant de son absence, à l'atteinte cutanée diffuse (1) (**figure 1**).



**Figure 1:** Différents types de forme de la sclérodermie systémique

### 4.1 La forme cutanée diffuse (dcScS)

La forme cutanée diffuse est définie par la présence d'une fibrose cutanée distale et proximale (11). La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) est fréquente dans cette forme et elle est souvent sévère, la crise rénale, bien qu'elle soit rare au cours de la ScS, est aussi plus commune dans cette forme. Le phénomène de Raynaud apparaît généralement quelques mois avant les autres symptômes (2) (9).

Les anticorps les plus retrouvés dans cette forme sont les anticorps anti-topoisomérase (anti-Sc170) (2) (9).

#### **4.2 La forme cutanée limitée (lcScS)**

Cette forme est définie par la présence d'une fibrose cutanée distale qui ne dépasse pas les coudes et les genoux, le visage et le cou peuvent être touchés (11). Elle est souvent associée à un phénomène de Raynaud qui précède l'atteinte cutanée et peut apparaître des années avant les autres symptômes, elle est associée aussi à des ulcérations digitales, des télangiectasies, des calcinoses, une atteinte œsophagienne et une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (3).

Les anticorps anti-centromères sont fortement retrouvés dans cette forme (11).

Une entité appelée CREST (Calcinosis, Raynaud phenomenon, Esophageal involvement, Sclerodactyly, Telangiectasia) était identifiée dans cette forme, mais cette appellation est abandonnée du fait que les symptômes qui définissent cette entité sont également retrouvés dans la forme diffuse (12).

#### **4.3 Sclérodermie limitée ou Sine Scleroderma (ssScS)**

Décrite chez l'adulte comme une variante de la forme cutanée limitée, et non comme un désordre à part entière. En dehors de l'absence de la sclérose cutanée, cette forme ne présente pas une différence significative dans l'atteinte des organes internes, les autoanticorps et le taux de survie comparé à la forme cutanée limitée (9).

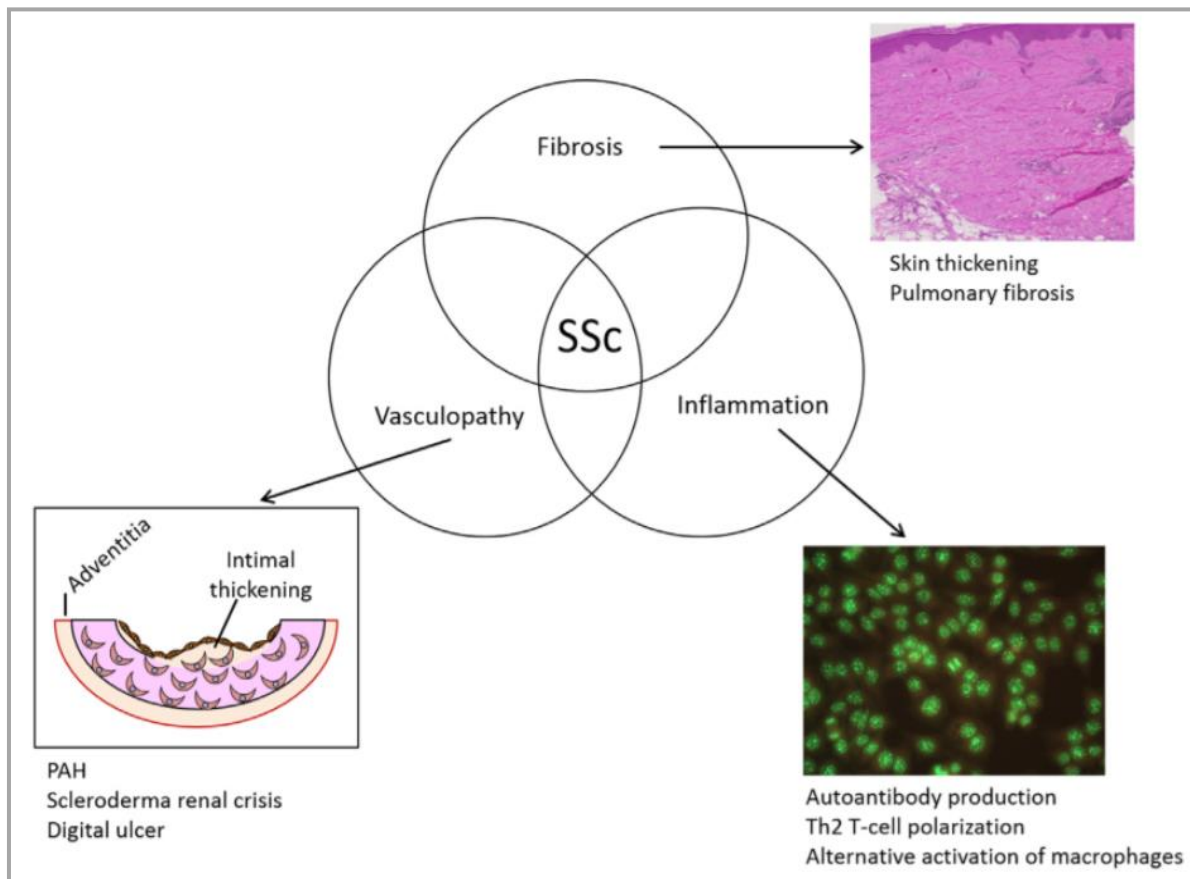
**Tableau I: Différence de caractéristiques entre la lcScS et la dcScS.**

Caractéristique	Forme cutanée limitée	Forme cutanée diffuse
<b>Atteinte cutanée</b>	Indolente, distale, visage et cou	Début rapide et diffus, atteinte distale et proximale
<b>Phénomène de Raynaud</b>	Précède l'atteinte cutanée, peut être associé à une ischémie digitale sévère	Début coïncidant avec l'atteinte cutanée, l'ischémie sévère est moins commune
<b>Calcinose cutanée</b>	Commune, peut être importante	Moins commune, moyenne
<b>Atteinte musculo-squelettique</b>	Arthralgies, petites articulations des mains	Syndrome du canal carpien, contractures des articulations, frottement des tendons
<b>PID</b>	Progression lente, généralement moyenne	Fréquente, début précoce, peut être sévère
<b>HTAP</b>	Fréquente, retardée, peut être une complication isolée	Elle se produit, souvent en association avec l'atteinte interstitielle pulmonaire
<b>Crise rénale sclérodermique</b>	Non commune	Présente dans 15 % des cas, généralement précoce
<b>Anticorps spécifiques</b>	Anti-centromère	Anti-topoisomérase I (Scl-70) , anti-ARN polymérase III

## 5. Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la sclérodermie sont la conséquence de l'atteinte de trois types de cellules : Les cellules endothéliales, les fibroblastes et les cellules immunitaires (**figure 2**) (9). La vasculopathie, l'atteinte fibroblastique et la dysfonction

immunitaire sont générés par plusieurs mécanismes et s'entretiennent mutuellement formant une boucle d'amplification.



**Figure 2 :** Les différents éléments impliqués dans la physiopathologie de la ScS.

### 5.1 Atteinte vasculaire

La vasculopathie est une composante importante de la pathogénie de la ScS, elle est la première à se mettre et est la résultante de lésions et remaniements affectant les vaisseaux et d'un dérèglement de l'angiogénèse (13).

Les lésions vasculaires aboutissent au spasme artériel et artériolaire (atteinte fonctionnelle) et à une prolifération myo-intimale qui peut conduire à une occlusion artérielle (atteinte structurale), sont impliqués dans la survenue du syndrome de Raynaud, des ulcères digitaux mais également dans la survenue des manifestations vasculaires sévères comme la crise rénale et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (2) (13).

### 5.1.1 Lésions vasculaires

Dans la ScS, les lésions initiales semblent siéger au voisinage immédiat des cellules endothéliales. Il y'a d'abord survenue de lésions qui affectent les cellules endothéliales suivie par leur apoptose, agrégation plaquettaire et recrutement de cellules mononuclées (9). A un stade plus tardif, survient une fibrose du média et de l'adventice, un rétrécissement du calibre des vaisseaux et enfin une oblitération vasculaire et des épisodes d'ischémie-reperfusion (1) (2).

L'élément déclencheur des lésions de la cellule endothéliale n'est toujours pas identifié (virus, toxine, auto-anticorps, stress oxydatif ...), cependant il a été mis en évidence que des auto-anticorps anti-cellule endothéliale (AECA) sont produits au cours de la ScS et sont impliqués dans la pathogénie de la maladie en induisant les lésions de la cellule endothéliale, cependant, il n'est pas établi si ces anticorps sont l'élément déclencheur de ces lésions ou juste une conséquence (2) (9).

En réponse à l'hypoxie engendrée, la cellule endothéliale augmente la production de l'endothéline-A (ET-1) qui est un puissant vasoconstricteur et des formes réactives de l'oxygène (FRO), et à l'inverse la production du monoxyde d'azote (NO), un vasodilatateur, antiagrégant et inhibiteur de la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires, est diminuée (2). Les modifications de production de vasomodulateurs favorisent le spasme vasculaire et le processus de fibrose constituant ainsi un des liens entre les anomalies vasculaires et profibrotiques caractéristiques de la ScS (14).

### 5.1.2 Altération de l'angiogénèse

Il existe au cours de la ScS des anomalies de l'angiogénèse et une élévation des facteurs anti-angiogéniques (endostatine, angiostatine, platelet factor 4 et thrombospondine) qui contraste avec l'élévation des facteurs pro-angiogéniques (vascular endothelial growth factor (VEGF), PDGF, VEGF, TGF- $\beta$ , ET-1 et CCL2). Une augmentation des progéniteurs endothéliaux a également été rapportée (13).

## 5.2 Atteinte fibroblastique

La fibrose observée dans la ScS siège au niveau du derme, d'organes viscéraux (œsophage, poumon...) et des vaisseaux. Elle est due à l'augmentation de production des constituants de

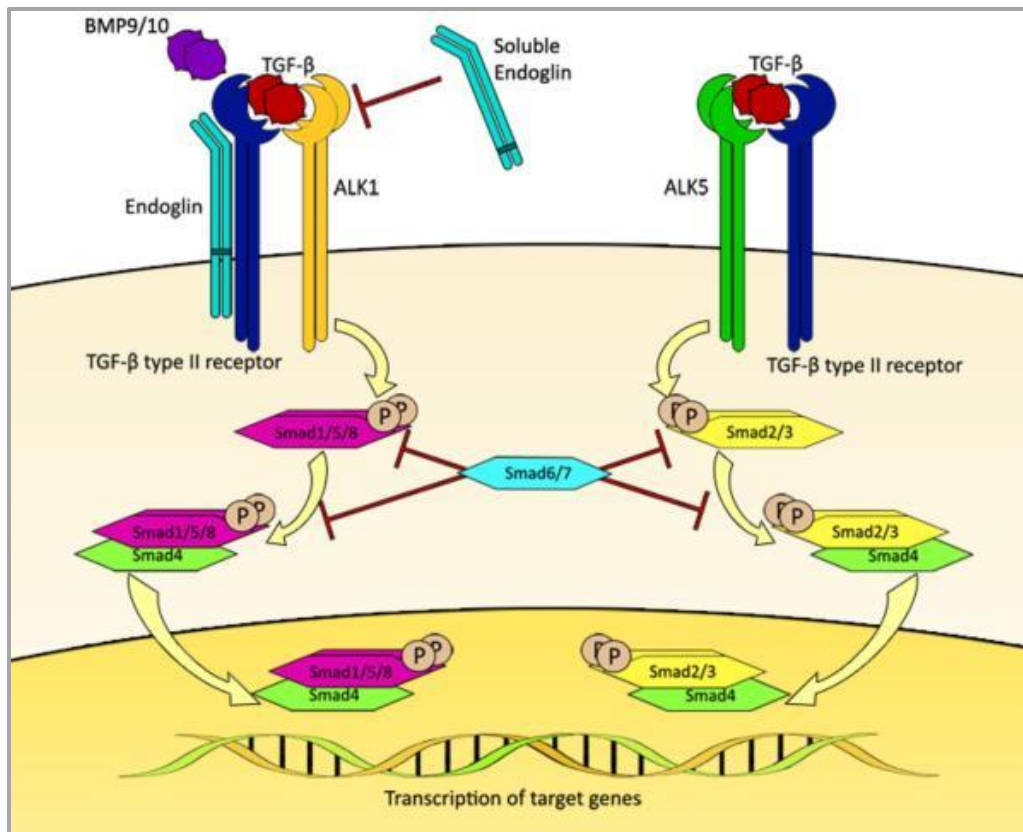
la matrice extracellulaire (MEC) comme le collagène, les protéoglycanes et la fibronectine par le fibroblaste et le myofibroblaste (2). Elle résulte de la conjonction de plusieurs facteurs intrinsèques et extrinsèques au fibroblaste.

### 5.2.1 Facteurs intrinsèques

De nombreux travaux ont mis en évidence des anomalies intrinsèques des fibroblastes de patients sclérodermiques. Le transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) est une cytokine synthétisée par le fibroblaste et par les cellules endothéliales (15). Sa fixation sur ses récepteurs spécifiques induit une transduction de signal impliquant les protéines intra cytoplasmiques Smad (Smad 2, Smad 3 et Smad 7) qui induisent la transcription du gène codant pour le procollagène (15). Les fibroblastes de malades sclérodermiques présentent une accumulation nucléaire anormale et spontanée de molécules Smad 3 phosphorylées en l'absence de stimulation par le TGF- $\beta$ , ainsi qu'un défaut d'expression de Smad 7, élément inhibiteur de cette cascade de signalisation (**figure 3**) (13).

Au cours de la ScS, les fibroblastes synthétisent également de grandes quantités d'un facteur de croissance appelé *connective tissue growth factor* (CTGF), même en l'absence de stimulation par le TGF- $\beta$ . Cet excès de CTGF entraîne une dérégulation de la croissance des cellules endothéliales et des fibroblastes ainsi qu'un excès de synthèse de collagène (9) (16).

Les fibroblastes de patients sclérodermiques sont résistants à l'apoptose médiée par le système Fas–FasL comparativement à des fibroblastes de sujets sains (14). Ils synthétisent spontanément de grandes quantités de radicaux libres (ions superoxydes ( $\bullet\text{O}_2^-$ )) et de peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), molécules qui stimulent de manière autocrine la prolifération des fibroblastes et la synthèse de collagène (14). Les fibroblastes participent au recrutement des leucocytes dans les tissus en sécrétant chimiokines et cytokines (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8, MCP-1). Ils favorisent ainsi la migration des lymphocytes circulants à travers la barrière endothéliale et leur accumulation dans le derme (13).



**Figure 3 : Aperçu schématique de la voie de signalisation du TGF-β**

### 5.2.2 Facteurs extrinsèques

En plus des anomalies intrinsèques des fibroblastes, des éléments du microenvironnement comme certaines cytokines (IL-4), auto-anticorps (anti-fibroblaste, anti-récepteur du PDGF) ou radicaux libres pourraient également influencer le comportement des fibroblastes et conduire au processus de fibrose (14).

L'IL-4, produite en excès au cours de la ScS, semble avoir un rôle pathogène, puisqu'elle stimule la croissance des fibroblastes et augmente le dépôt de la MEC au niveau des tissus (9). Chez les patients sclérodermiques ayant une PID, l'alvéolite lymphocytaire est constituée d'une majorité de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> qui produisent des quantités augmentées d'ARNm codant pour l'IL-4. Par ailleurs, certains patients exprimant de fortes quantités d'un variant

traductionnel de l'IL-4 (IL-4 2), variant qui aurait des propriétés accrues sur la stimulation de synthèse de collagène (14) .

Les Ac anti fibroblastes induisent l'expression de molécules d'adhésion telles que ICAM-1, et de cytokines dont l'IL-6 qui favorise la production de la MEC. Certaines des cibles de ces Ac correspondent à des protéines déjà identifiées comme cible d'Ac dans la ScS comme l'ADN topoisomérase I (Sc170) qui pourrait être libérée lors de processus de nécrose cellulaire et se fixer à la membrane des fibroblastes (13).

Les Ac dirigés contre le récepteur du PDGF induisent la synthèse de formes réactives de l'oxygène (FRO) et une différenciation des fibroblastes en myofibroblastes (13).

### **5.3 Dysfonction du système immunitaire**

Les données actuelles suggèrent que les lymphocytes TCD4+ et les lymphocytes B sont impliqués dans la pathogénie de la ScS (1). En effet, il est connu que plusieurs auto-anticorps sont produits au cours de la ScS et certains d'entre eux sont pathogéniques, il a également été démontré que la migration et l'activation des lymphocytes TCD4+ est renforcée dans la ScS, ces derniers ayant été retrouvés au niveau de l'infiltrat cellulaire au niveau tissus affectés (1).

#### **5.3.1 Anomalies de l'immunité cellulaire**

Des LT CD4+ activés qui siègent dans les zones péri-vasculaires du derme, au contact des fibroblastes, infiltrent très précocement le derme des patients atteints de ScS. L'équipe de *Sakkas* a montré que l'expansion lymphocytaire T dans le derme était oligoclonale et non polyclonale, observation qui suggère le rôle possible d'un ou plusieurs antigènes du derme à l'origine de l'expansion anormale des LT chez les patients atteints de ScS ; cependant aucun antigène n'a été identifié à l'heure actuelle (14).

Au cours de la ScS, l'implication des lymphocytes Th2 a été établie depuis longtemps, ces cellules interviennent, notamment via la cytokine IL-4, en favorisant la fibrose et en orientant vers une réponse humorale favorisant la production d'auto-anticorps (2).

D'autres sous populations TCD4+ ont été incriminées. Plusieurs études suggèrent l'implication des lymphocytes T régulateurs dont le nombre serait diminué (2). Les

lymphocytes Th17 pourraient également être impliqués, ces cellules interviendraient en induisant l'inflammation à un stade précoce de la maladie, quant à leur effet sur la fibrose des études menées ont des résultats discordants (2).

### 5.3.2 Anomalies de l'immunité humorale

Des données récentes ont mis en évidence l'existence d'une activation lymphocytaire B au cours de la ScS. Il est important de mentionner que les LB ne sont pas seulement des cellules productrices d'Ac mais sont aussi des cellules présentatrices d'antigènes et produisent de l'IL-6 capable de stimuler directement les fibroblastes. Les LB des patients sclérodermiques est significativement (environ 20 %) plus élevée comparativement aux sujets sains, tandis que l'expression des molécules CD20, CD22, et CD40 était normale (17).

La majorité des patients atteints de ScS ont des auto-Ac détectables dans le sérum. De plus, des associations particulières entre certains types d'auto-Ac et certaines manifestations cliniques sont bien établies (2), ce qui suggère une implication particulière des LB dans la ScS (17).

Le CD19 fait partie des molécules régulées par le BAFF, une protéine de la famille de TNF exerçant des fonctions essentielles dans la prolifération, l'activation et la survie des LB. Les patients sclérodermiques ont des taux sériques significativement plus élevés de molécule BAFF que des sujets sains. De plus, ce taux sérique semble corrélé à la sévérité de l'atteinte cutanée (14).

Plusieurs auto-anticorps pathogènes sont produits au cours de la ScS, il s'agit essentiellement de l'anti-cellule endothéliale (AECA), anti-fibroblaste (AFA), anti-fibrilline-1, anti-PDGFR et anti-MMP (14).

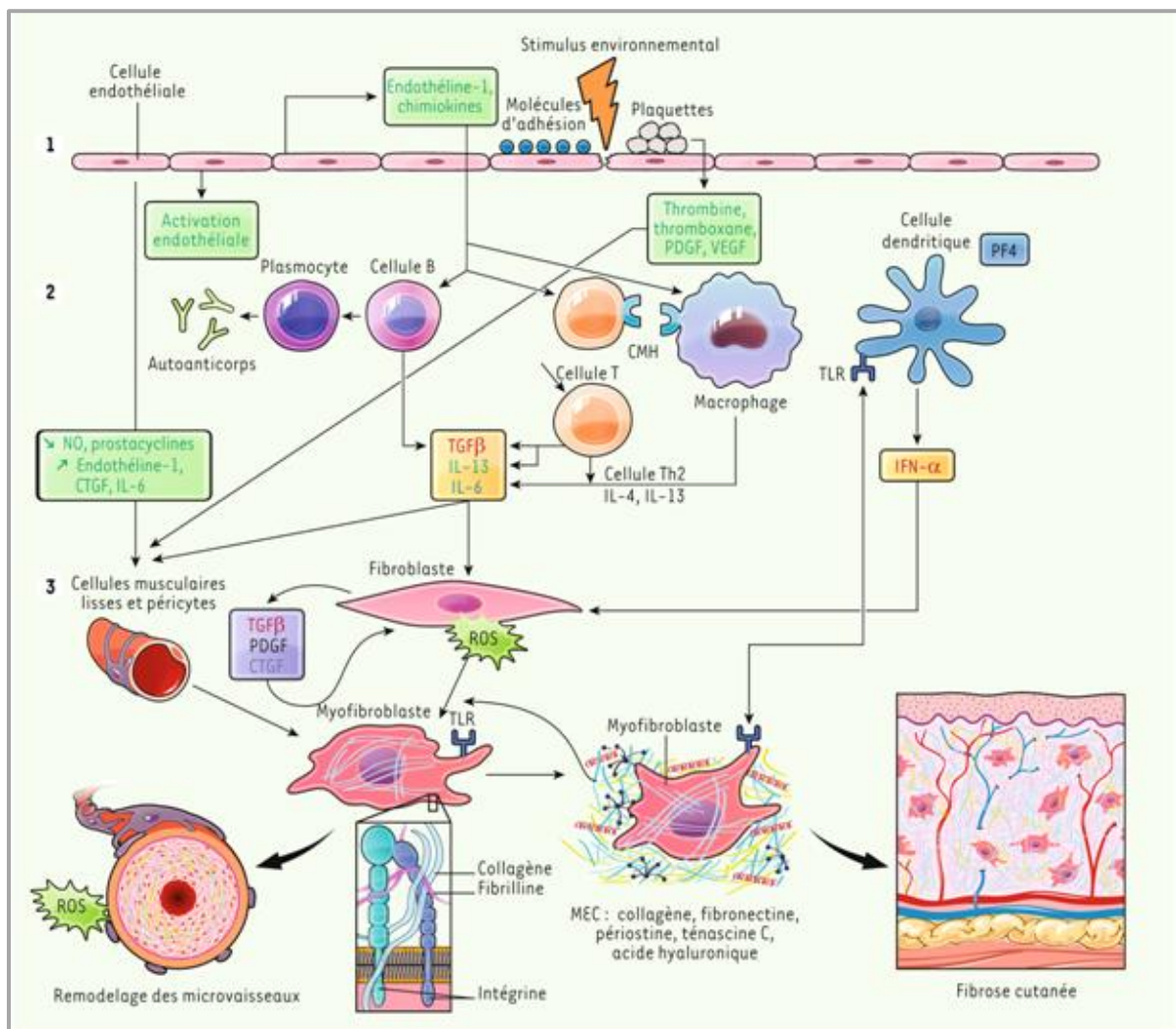
Les AECA entraînent des lésions des cellules endothéliales, la fibrose et l'expression de molécules d'adhésion (17).

Les AFA sont capables d'activer les fibroblastes et d'induire un phénotype pro-adhésif et pro-inflammatoire (17).

Les anti-fibrilline 1 sont dirigés contre un composant glycoprotéique des microfibrilles élastiques de la MEC et ainsi induisent l'instabilité des microfibrilles responsable de l'accumulation de la matrice extracellulaire (17).

Les anti-PDGFR joueraient un rôle dans la pathogénie de la maladie en favorisant la production de collagène (17).

Les anti-MMP sont dirigés contre les métalloprotéases (MMP-1 et MMP-3) responsables de la dégradation de collagène sont retrouvés chez les patients atteints de ScS. Ces anticorps favorisent par conséquent le processus fibrotique de la ScS (17). Le processus physiopathologique de la ScS est récapitulé dans la (figure 4).



**Figure 4 :** Récapitulatif du processus physiopathologique de la sclérodémie systémique.

## **6. Signes cliniques**

Les manifestations cliniques les plus fréquentes et les plus précoces sont cutanées et principalement représentées par le syndrome de Raynaud (SR) et l'acrosclérose. Cependant, ce sont les atteintes viscérales qui font toute la gravité de cette maladie. Le pronostic de la ScS est plus sévère dans les formes cutanées diffuses où les principales causes de décès sont la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (18).

### **6.1 Manifestations cutané-muqueuses**

#### **6.1.1 Sclérose cutanée**

La sclérose ou fibrose cutanée est due à un dépôt excessif de tissu conjonctif au niveau du derme. Elle s'étend de façon centripète, commençant par une sclérodactylie et s'étendant vers la main, l'avant-bras, puis le tronc. Une étape précède la sclérose cutanée lors de laquelle les mains sont boudinées. (**figure 5**). A long terme, la sclérose cutanée entraîne une rétraction en flexion des doigts (signe de la prière) (19) (**figure 6**).



**Figure 5 : Main boudinée.**



**Figure 6 : Sclérodactylie  
(avec télangiectasies à la base du pouce gauche).**

Au visage, la sclérose entraîne une disparition des rides frontaux, un rétrécissement de l'orifice buccal (microstomie) avec apparition autour des rides radiaires dites en « gousset de bourse », et un nez effilé. Ce faciès figé et caractéristique est appelé faciès sclérodermique (18) (**figure 7**).



**Figure 7 : Faciès sclérodermique.**

Le score de Rodnan est un score qui permet d'estimer l'importance de l'atteinte cutanée. Il cote la possibilité de plisser la peau de 0 (absence de sclérose) à 3 (sclérose adhérente au plan profond) en différentes zones du corps (17 sites). La somme des chiffres indique un nombre qui définit le score qui varie de 0 à 51 (18) (**annexe I**).

### 6.1.2 Syndrome de Raynaud

C'est habituellement le premier signe de la maladie. Il s'observe dans plus de 95 % des cas (18), précédant les autres signes de plusieurs mois, voire de plusieurs années. Ce phénomène est bilatéral, siégeant au niveau des doigts, des orteils et parfois des oreilles, du nez et de la langue. Le risque essentiel de cette atteinte vasculaire est la survenue d'ischémie pulpaire avec ulcère, voire de gangrène digitale (**figure 8**) (19).



**Figure 8** : Syndrome Raynaud au début de sa survenue (à gauche) et dans sa phase tardive cyanosée (à droite).

### **6.1.3 Ulcères et nécroses digitaux**

Les ulcères digitaux (UD) sont une manifestation fréquente de la vasculopathie au cours de la ScS puisque 15 à 25% des patients ont des UD actifs et que 35 à 50% des patients feront un UD au cours de leur maladie (20). Ils peuvent laisser une cicatrice cupuliforme « pitting scare » (**figure 9**) ou se compliquer en nécroses (**figure 10**) qui peuvent induire une auto-amputation. (**figure 11**) (18).



**Figure 9** : Séquelles d'ulcérations digitales (avec perte de substance).



**Figure 10** : Nécrose digitale.



**Figure 11**: Amputation des doigts

#### **6.1.4 Télangiectasies**

Les télangiectasies sont des dilatations des capillaires se traduisant par de fines lignes (ou taches) rouges, parfois violettes, d'une longueur allant de quelques millimètres à quelques centimètres apparaissant à la surface de la peau (19). Elles se situent surtout sur les mains, le visage (**figure 12**), les lèvres et la langue.



**Figure 12** : Télangiectasies faciales

### 6.1.5 Calcinoses dermiques

Les calcinoses dermiques sont dues à des calcifications et prédominent aux doigts et aux jambes. Il s'agit de nodules ou de masses, visibles ou seulement palpables qui peuvent entraîner des ulcérations douloureuses chroniques. Elles sont la conséquence de l'ischémie locale. (**figure 13 et 14**). (18)



**Figure 13** : Calcinoses sous-cutanées.



**Figure 14** : Radiographie présentant des érosions articulaires et une calcinose pulpaire

### 6.1.6 Dyschromie

La sclérose cutanée peut secondairement s'étendre à l'ensemble du corps et s'accompagner de troubles pigmentaires à type d'hyper- ou d'hypo-pigmentation surtout sur les peaux noires. (**Figures 15 et 16**). (18)



**Figure 15** : Sclérose cutanée du dos.



**Figure 16**: hypochromie de la peau des mains

### 6.1.7 Syndrome Sec

Le syndrome sec fait partie des signes cliniques de la ScS avec xérostomie et xérophtalmie. Il s'agit, soit d'un réel syndrome de Gougerot Sjögren avec anticorps associé à la ScS, soit d'un syndrome sec induit par la fibrose des glandes salivaires (microangiopathie sclérosante des glandes salivaires) (18).

### 6.2 Atteintes digestives

L'œsophage est la partie du tractus digestif la plus fréquemment atteinte (70-80 %) au cours de la ScS. L'atteinte œsophagienne est liée à une hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage et se manifeste par un reflux gastro-œsophagien (RGO) précoce et une dysphagie le plus souvent, mais il peut y avoir également des brûlures sternales, un pyrosis et une toux (18).

L'atteinte de l'estomac (**figure 17**) et de l'intestin grêle est également possible entraînant des troubles du péristaltisme, une malabsorption, un syndrome pseudo-occlusif, des diarrhées ou une constipation, des ballonnements, des vomissements (18). L'atteinte anorectale est fréquente chez les patients (50-70 %) (19), se traduisant, le plus souvent, par une incontinence fécale et un prolapsus rectal (21).



**Figure 17 : Estomac pastèque au cours de la sclérodermie systémique.**

### **6.3 Atteintes pulmonaires**

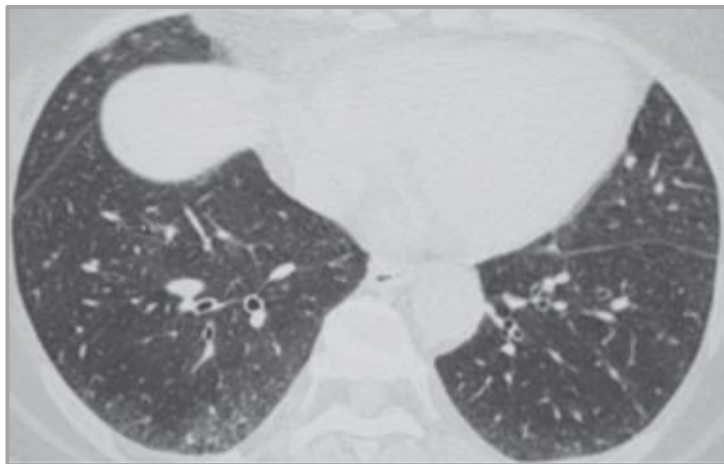
La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ce sont les principales causes de décès actuelles des patients.

#### **6.3.1 Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)**

La PID atteint 16 % à 100 % des patients avec une survie à 5 ans de 85 %. Elle est plus fréquente dans le cas d'une ScS cutanée diffuse et surtout en cas de présence d'anticorps anti-Sc170 (18).

Elle est due à une fibrose de l'interstitium pulmonaire qui commence par les bases (22). Elle reste longtemps asymptomatique puis se manifeste par une dyspnée et une toux sèche, plus rarement des douleurs thoraciques et des hémoptysies. L'auscultation révèle des râles crépitants (18).

Elle est explorée par les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) qui révèlent un syndrome restrictif et par la tomodensitométrie (TDM) thoracique qui montre des images de verre dépoli ou de nid d'abeille. (**figure 18**) (19).



**Figure 18: Scanner thoracique en coupe fine haute résolution : aspects de pneumopathie infiltrative diffuse. Aspect de verre dépoli basal bilatéral, images linéaires.**

### 6.3.2 Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Elle est définie par une tension artérielle pulmonaire supérieure à 25 mmHg au repos et à 30 mmHg à l'effort, et se manifeste par une dyspnée (18). Il s'agit d'une complication dramatique par son évolution qui affecte 10 à 15% des patients atteints de ScS, tant limitées que diffuses (19). Elle peut se compliquer par une insuffisance respiratoire chronique, une insuffisance cardiaque droite ou des troubles du rythme qui entraînent le décès du patient (23).

### 6.4 Atteintes cardiaques

L'atteinte myocardique est fréquente sur le plan histologique mais plus rare sur le plan clinique. Il peut survenir également au cours la ScS, une atteinte péricardique et des troubles de la conduction et du rythme (24).

### 6.5 Crise rénale sclérodermique

La crise rénale sclérodermique (CRS) est une complication rare (2-5%) (25), mais gravissime caractérisée par l'association d'une hypertension artérielle avec une insuffisance rénale aiguë rapidement progressive liée à une microangiopathie (26).

La CRS survient plus souvent au cours de la forme cutanée diffuse. Son pronostic reste redoutable, avec un risque de décès dans près de 20 % des cas par défaillance multiviscérale et complications infectieuses (19).

La prise de corticoïdes à fortes doses est un facteur favorisant l'apparition de la CRS. La présence des Ac anti-ARN polymérase III peuvent prédire l'apparition de cette atteinte (25).

### 6.6 Manifestations ostéo-articulaires et musculaires

Les arthralgies sont fréquentes au cours de la ScS (plus d'un tiers des patients), les arthrites sont possibles mais moins fréquentes. Sur les radiographies de mains, il existe une résorption de la houppe des phalangettes. Il s'agit d'une acro-ostéolyse d'origine ischémique (**figure 19**).

Les myalgies sont fréquemment rapportées par les patients, surtout dans les dcScS (19).



**Figure 19** : Acro-ostéolyse distale : résorption des houpes phalangiennes avec aspect caractéristique de l'ongle de l'index.

### 6.7 Manifestations neurologiques

L'atteinte neurologique de la ScS est rare, elle affecterait environ 10 % des patients. Il s'agit principalement de l'atteinte des nerfs crâniens, particulièrement la névralgie du trijumeau. Il peut survenir aussi un syndrome du canal carpien, des mononévrites multiples, une atteinte dysautonomique et des neuropathies périphériques (19).

## 7. Profil en auto-anticorps

La ScS est caractérisée par la présence d'auto-anticorps de type anti-nucléaires (AAN). Ces anticorps sont présents chez plus de 90% des patients et sont pour la plupart spécifiques de la ScS (27). Ils sont d'un grand apport puisque la plupart constituent des outils diagnostiques et pronostiques importants et permettent de définir les formes cliniques de la maladie.

Ces AAN dirigés contre un groupe hétérogène d'auto-antigènes sont détectés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEP-2 ou HEP-2000. La fluorescence observée au microscope à fluorescence est le plus souvent homogène, mouchetée, nucléolaire ou centromérique (19). L'identification des AAN est le plus souvent nécessaire et emploie différentes techniques immunologiques.

A côté des AAN, d'autres auto-anticorps peuvent également être retrouvés au cours de la ScS, certains d'entre eux, même s'ils ne sont pas forcément spécifiques, sont impliqués dans la pathogénie de la ScS.

Le tableau suivant regroupe les prévalences et les associations cliniques rapportées par différentes études (**tableau II**).

**Tableau II : Principaux auto-anticorps associés à la ScS, d’après Kayser et al. 2015 et Choi et al., 2016. (28)**

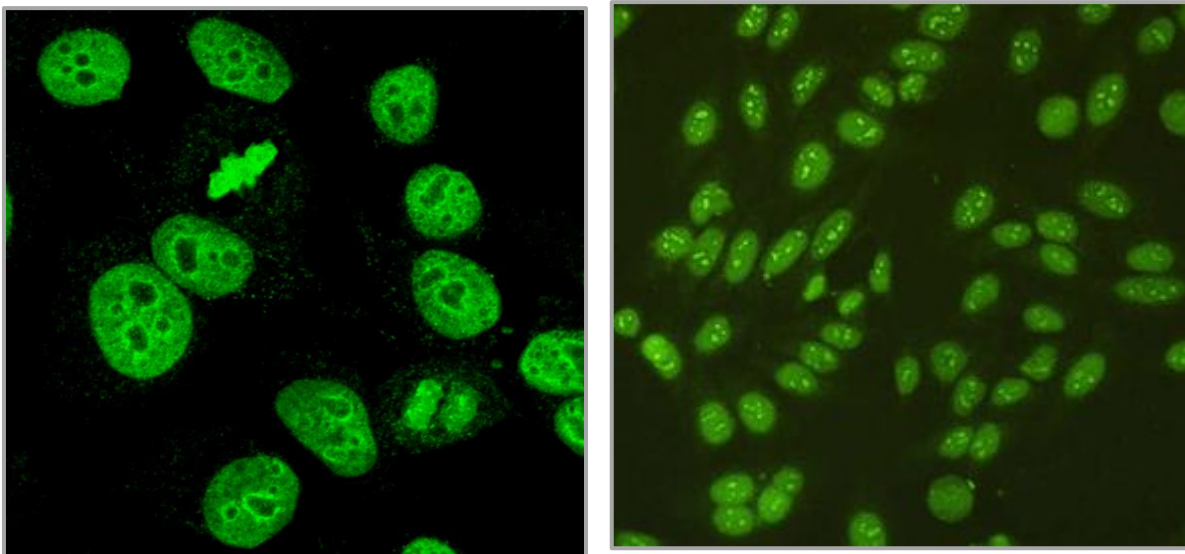
Auto-anticorps	Fréquence (%)	Forme de la maladie	Associations cliniques
Anti-centromère	20-38	lcScS	HTAP
Anti-Scl70	15-42	dcScS	PID, Atteinte cardiaque
Anti-RNAPIII	5-31	dcScS	Crise rénale Friction tendineuse, synovites, myosite
Anti-U3RNP (fibrillarine)	4-10	dcScS	Crise rénale Atteinte cardiaque
Anti-Th/To	1-13	lcScS	PID Crise rénale
Anti-U11/U12 RNP	3		PID, Atteinte gastro-intestinale
Anti-U1RNP	2-14	lcScS	Doigts boudinés, arthrites, myosite
Anti-Ku	2-4		Myosite, arthrites
Anti-hUBF (NOR90)	<5	lcScS	
Anti-RuvBL1/2	1-2		

## 7.1 Auto-anticorps spécifiques

### 7.1.1 Anti-topoisomérase I (ATA)

L'ATA, appelé aussi anti-Scl-70, est dirigé contre l'ADN topoisomérase I qui, sous sa forme native, a un poids moléculaire de 100 kDa avec un produit de dégradation de 70 kDa. La topo-isomérase I est une protéine associée à la matrice nucléaire dans le nucléoplasme et dans les régions d'organisation du nucléole (NOR). La fonction de la topo-isomérase I est de relaxer ou décompacter l'ADN de sa structure hélicoïdale en une structure détendue afin de le rendre accessible à la duplication et/transcription.

Cet anticorps donne un aspect typique homogène dit « en verre dépoli » ou flou en IFI sur cellules HEp-2 (**figure 20**).



**Figure 20** : Fluorescence de l'anti-Scl70 par IFI sur cellule HEp-2/HEp-2000

La région chromosomique des cellules en mitose est marquée. Un marquage nucléolaire plutôt de type moucheté peut être également associé. Pour les identifier, la technique immuno-enzymatique de type ELISA est plus souvent utilisée mais ils peuvent aussi être reconnus par technique d'immuno-transfert avec l'antigène purifié.

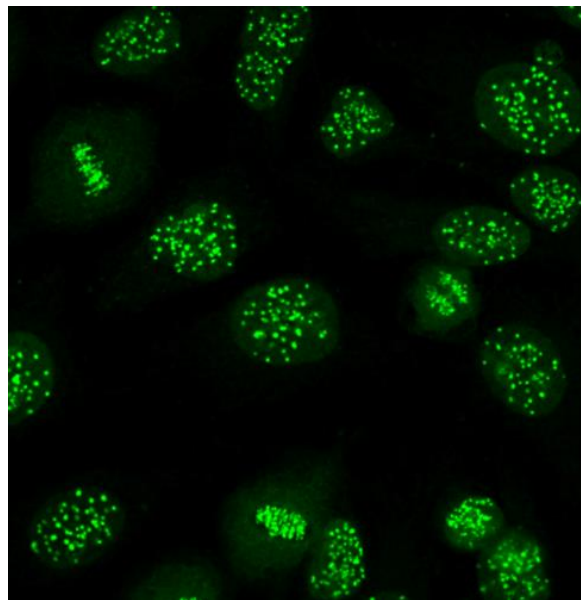
Sa prévalence est de 4 à 28,4% pour toutes formes confondues, 70 à 76% pour les formes diffuses et 13% pour les formes limitées (29). La sensibilité de l'anti-Scl-70 pour le diagnostic de la ScS est de l'ordre de 43 % et sa spécificité est de l'ordre de 90 % (19).

L'ATA est de mauvais pronostic et est associée à la PID, à une atteinte cutanée diffuse et à la crise rénale. Cet anticorps pourrait être associée à la survenue de cancers (27) (30).

### 7.1.2 Anti-centromères (ACA ou Anti-CENP)

L'anti-centromère reconnaît 3 principales protéines : CENP-A, CENP-B et CENP-C, localisées dans le kinétochore (**annexe II**), structure qui lie le centromère du chromosome au fuseau mitotique pendant la division cellulaire et dont le poids moléculaire (PM) apparent est respectivement 17, 80 et 140 kDa. Le CENP-B est l'Ag majeur réagissant avec pratiquement tous les sérums des patients atteints de ScS (31) (32).

Les anti-centromères (ACA) sont de type « dots » nucléaires et mitotiques sur cellules HEp-2 en IFI. 40 à 60 fines mouchetures sont distribuées dans tout le nucléoplasme des cellules en interphase et, de façon très caractéristique, étroitement alignées en une barre de points «fermeture éclair» au niveau de la plaque équatoriale des cellules en mitose (**figure 21**) (33).



**Figure 21** : Fluorescence de l'anti-centromère par IFI sur cellules HEp-2/HEp-2000

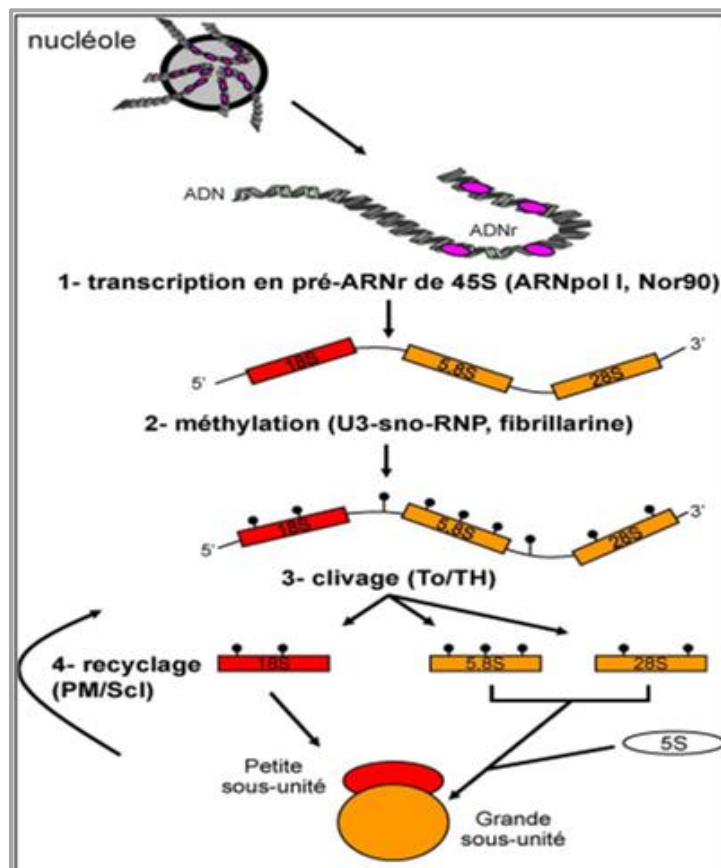
Leur prévalence au cours de la ScS est de 20 à 30 %, elle est d'autant plus élevée que la ScS est limitée (27).

Les variations de sensibilité sont le plus souvent dues aux différences raciales avec 36 % dans la population blanche et 4 % chez les noirs américains. La spécificité de ces auto-Ac s'élève à 95 % par comparaison à des patients souffrant d'une autre connectivite et à 99,8 % par comparaison aux sujets sains (30).

Les anti-CENP sont associés à des atteintes pulmonaires, rénale et articulaire. L'anti-Scl70 et l'anti-CENP ont été pendant longtemps considérés comme mutuellement exclusifs, aujourd'hui, il est admis que leur association est possible qu'elle soit exceptionnelle (33).

### 7.1.3 Auto-anticorps anti-Nucléolaires

Le nucléole correspond à une structure riche en ARN où s'effectue la synthèse des ribosomes. Trois domaines morphologiques distincts peuvent être définis à l'intérieur du nucléole : un centre fibrillaire ou « core » contenant des ribo-nucléoprotéines entouré de composants fibrillaires denses, eux même entourés de composants granulaires contenant des particules pré-ribosomales (**figure 22**).

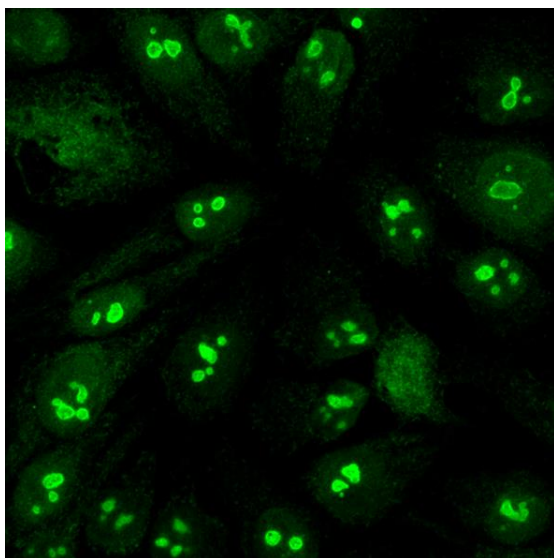


**Figure 22** : Synthèse des ribosomes dans le nucléole. (34)

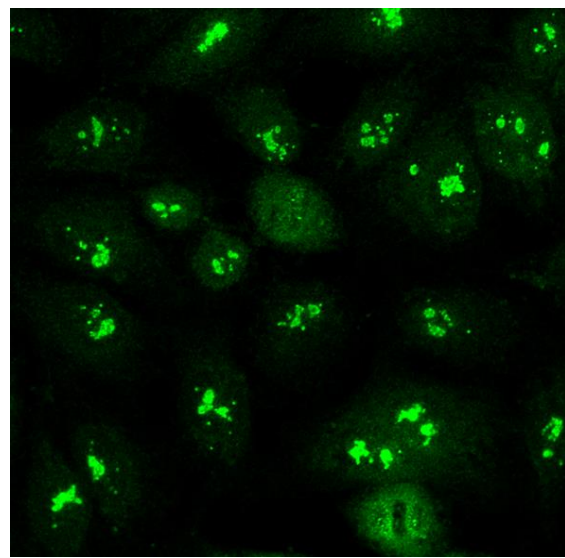
Les anticorps anti-nucléolaires sont dirigés contre les constituants du nucléole et existent chez 20 à 30 % des ScS. Ils apparaissent également dans d'autres pathologies auto-immunes telles que le lupus érythémateux systémique (LES), le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) et la polyarthrite rhumatoïde (PR), voire au décours d'un cancer ou lors d'une greffe de moelle osseuse (34). La sensibilité des anticorps anti-nucléolaires selon les études varie de 7 à 71% (29).

Les anti-nucléolaires représentent un groupe hétérogène d'auto-Ac qui possèdent la singularité d'être mutuellement exclusifs (34). Plusieurs Ag cibles ont été décrits dont l'ARN polymérase de type I, des ribonucléoprotéines telles que les U3-RNP qui sont localisées dans le centre fibrillaire, et les Ag cibles des auto-Ac anti-PM/Scl situés dans les constituants granulaires (30).

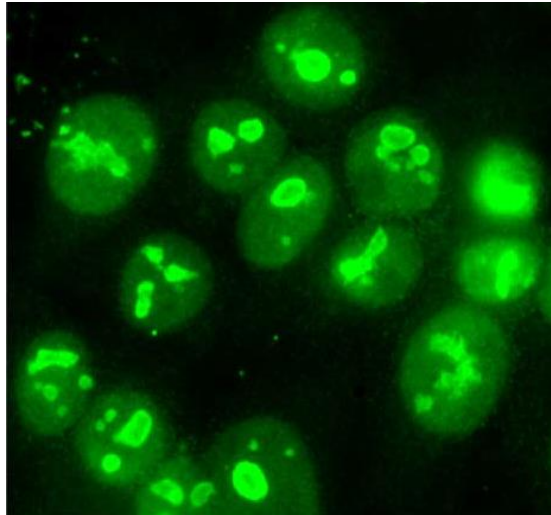
Sur cellules HEp-2, la fluorescence du nucléole peut apparaître homogène de façon isolée (Ac anti-Th/To et anti-B23/nucléophosmine) (**figure 23**), ou couplé avec une fluorescence mouchetée du noyau (anti-PM/Scl) (**figure 24**). Ensuite, l'aspect du nucléole peut être moucheté et formé soit de grains fins et centrés s'il s'agit d'Ac anti-ARNP-I, soit de gros grains regroupés au centre s'il s'agit d'Ac anti-fibrillarine et/ou d'Ac anti-U3 (**figure 25**). Enfin, la mise en évidence de deux à cinq gros spots ou « dots » dans la zone claire du nucléole est caractéristique des Ac anti-NOR90. Notons que lorsque la cellule est en mitose, le nucléole disparaît et la fixation des AANuc peut s'observer au niveau de la plaque équatoriale de la chromatine en division (34).



**Figure 23** : Aspect nucléolaire homogène.



**Figure 24** : Aspect nucléolaire moucheté.



**Figure 25** : Aspect nucléolaire homogène moucheté.

#### 7.1.3.1 Anti-ARN polymérase I

Seule l'ARN polymérase I est située dans le centre fibrillaire du nucléole. Le rôle des ARN polymérases est de catalyser la transcription des gènes en ARN à partir de l'ADN chez les eucaryotes. L'ARN polymérase I assure la transcription des gènes qui codent pour les molécules précurseurs des ARN ribosomiaux (ARNr).

Les principales cibles antigéniques sont des protéines de l'ordre de 190 et 120 kDa. La plupart des sérums ayant des auto-Ac anti-ARN-polymérase I contiennent aussi des Ac dirigés contre les types II ou III (35).

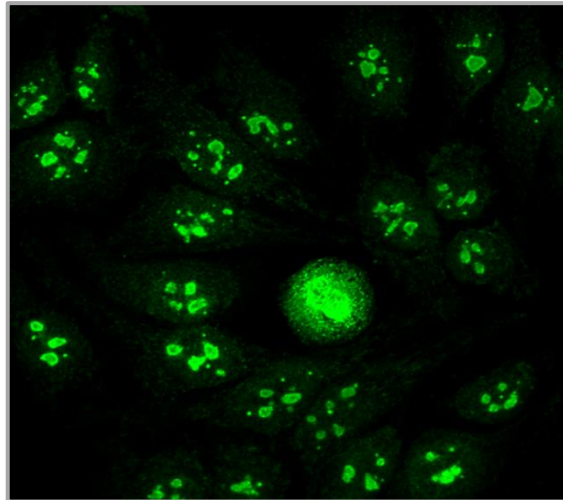
Par IFI sur cellules Hep-2, ces auto-Ac donnent dans les cellules en interphase un aspect nucléolaire moucheté ou ponctué au niveau des régions d'organisation du nucléole et au niveau des chromosomes dans les phases mitotiques avec des petits grains (**figure 24**).

La mortalité est plus élevée avec 45% de survie à 5 ans chez les patients présentant des anti-ARN polymérase I (29).

#### 7.1.3.2 Anti-fibrillarine (anti-U3-RNP)

L'Ag cible des Ac anti-fibrillarine (anti-U3-RNP) est une ribonucléoprotéine nucléaire de 34 kDa présente dans le centre fibrillaire dense du nucléole et associée à l'U3-RNP. Le complexe U3-RNP est composé de nombreuses petites ribonucléoprotéines nucléolaires faites de 217 nucléotides d'ARN riches en uridine et de plusieurs protéines dont la fibrillarine impliquée dans la formation de l'ARN ribosomal (27).

A l'IFI sur cellules Hep-2, ces Ac donnent un marquage nucléolaire en gros grains avec un aspect dit « clumpy » (**figure 26**) et un marquage au niveau des chromosomes condensés dans les cellules en métaphase, sans marquage du nucléoplasme des cellules interphasiques (29).



**Figure 26** : Fluorescence de l'anti-fibrillarine par IFI sur cellules HEp-2/HEp-2000

Les anti-U3-RNP sont très rares (4%) mais plus fréquents chez les Nord-Américains (40%). Ils sont plus détectés chez des sujets jeunes, de sexe masculin. Ils sont également détectés dans quelques cas de LES, PR, syndrome de Sharp et SGS (36). Ces Ac ont une sensibilité de l'ordre de 12% pour le diagnostic de ScS diffuse, leur spécificité est forte, de l'ordre de 97% (35).

Ils sont souvent associés à des complications viscérales sévères, à une HTAP avec une atteinte cardiaque, à l'atteinte du muscle squelettique, et à l'atteinte digestive basse (27).

### 7.1.3.3 Anti-Th/To RNP

Les Ac anti-Th/To-RNP reconnaissent deux endoribonucléases: la ribonucléoprotéine 7-2/MRP-RNP (Th) et la P ribonucléase (To ou 8-2/RNP), les deux complexes Th/To partagent une protéine de 40 kDa se rapportant à la molécule Th40 (27).

Leur aspect à IFI sur cellules HEp-2 est de type nucléolaire homogène pur (**figure 23**).

Ces auto-Ac sont détectés chez 4 % des patients. Leur spécificité est de 99 %. Ils sont souvent associés à de l'hypertension, la PID, la CRS, l'atteinte digestive basse et à des lésions cutanées limitées (30).

#### 7.1.3.4 Anti-nucléophosmine (anti-B23)

Les anti-B23 sont dirigés contre une phosphoprotéine associée à l'ARN de 37 kDa, localisée dans le composant granulaire du nucléole, cette protéine est impliquée dans les stades tardifs de l'assemblage des ribosomes et peut-être impliquée dans le transport des ribosomes du nucléole au cytoplasme.

Leur aspect à IFI sur cellules HEp-2 est de type nucléolaire homogène pur (**figure 23**) (36).

Ils sont décrits dans 11 % des sclérodémies, leur prévalence serait plus élevée dans l'HTAP (37).

#### 7.1.4 Anti-ARN polymérase II et III (anti-RNAP II et III)

Les ARN polymérases II et III sont des complexes enzymatiques formés de nombreuses sous-unités différentes composées de huit à 14 protéines. Ils sont situés dans le nucléoplasme. Les principales cibles antigéniques sont des protéines de l'ordre de 220 et 145 kDa pour le type II, 155 et 138 kDa pour le type III (35).

Les anti-RNAP III ont une valeur diagnostique et pronostique incontestable dans la ScS et constituent un critère de classification (Voir critères diagnostique) (36).

Ils sont associés à des formes diffuses avec atteinte viscérale majeure dominée par le risque de crise rénale.

Quant aux anti-RNAP II, ils sont moins spécifiques de la ScS où ils peuvent s'associer avec les Ac anti-Sc170. Ils sont retrouvés également au cours du LES et du syndrome de chevauchement (27).

#### 7.1.5 Anti-U11/U12-RNP

Ce sont les derniers auto-Ac spécifiques à la ScS à être découverts par *Fertig et al* en 2009. Ils sont dirigés contre les complexes ribonucléoprotéiques U11/U12 entrant dans la constitution des spliceosomes (38).

Leur aspect à IFI sur cellules HEp-2 est de type nucléolaire moucheté (39).

Présents dans 3 % des patients atteints de ScS, ces anticorps seraient des marqueurs de fibrose pulmonaire sévère. Ils ne sont pas recherchés en pratique courante en raison de leur faible spécificité ou de leur méthode de détection délicate (30).

## **7.2 Auto-anticorps associés**

### **7.2.1 Anti-PM/Scl**

L'Ag cible de ces anticorps est le "PM/Scl" qui est un complexe de 11 à 16 protéines de 20 à 100 kDa présentes dans le composant granulaire du nucléole, suggérant leur rôle dans la synthèse ribosomale (27). En IFI sur cellules Hep-2, ces auto-Ac donnent un marquage homogène du nucléole (figure 23) (29).

Leur prévalence est de 3% au cours de la ScS, essentiellement chez les patients sclérodermiques présentant un syndrome de chevauchement, en effet 50% des anti-nucléolaires présents au cours des syndromes de chevauchement sont des anti-PM/Scl (30).

Ces anticorps sont associés au phénomène de Raynaud, à certaines maladies pulmonaires interstitielles, à l'arthrite et à l'haplotype HLA DR3-DQ2 (29).

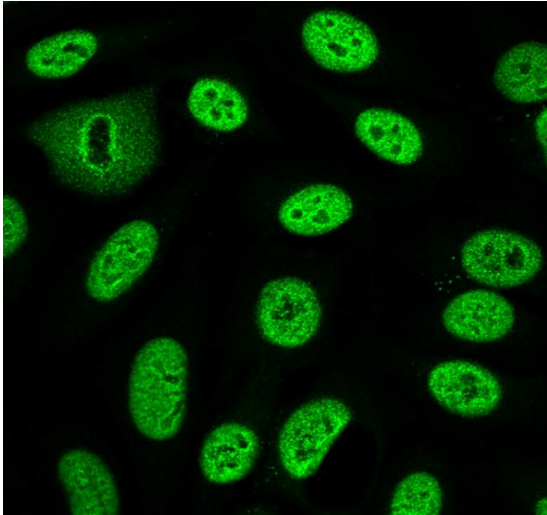
### **7.2.2 Anti-U1-RNP**

Les U1-snRNP (small nuclear ribonucleoprotein) sont de petites molécules composées d'ARN nucléaire riche en uridine et de polypeptides associés, ayant un rôle important dans l'excision des ARN pré-messagers. Les anti-U1RNP reconnaissent essentiellement des épitopes localisés sur les polypeptides U1 de 70 kDa (le plus spécifique), le polypeptide A de 33 kDa et le polypeptide C de 22 kDa (27). En IFI sur cellules HEp-2, ils donnent un aspect moucheté (29).

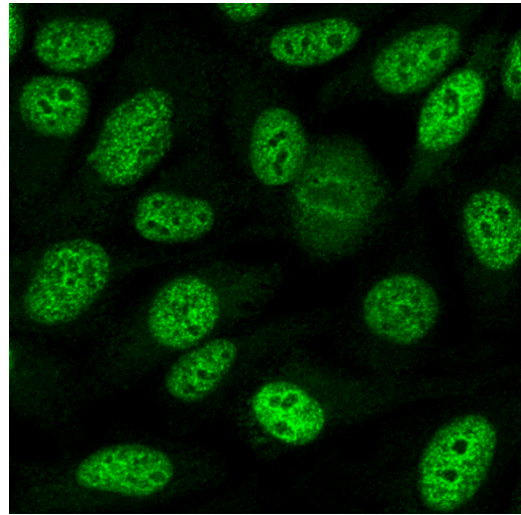
Ces auto-anticorps peuvent être observés dans 10 à 20 % des cas de ScS, essentiellement lorsqu'il s'agit de ScS chevauchant avec le LES. Leur fréquence est plus importante au cours de la forme limitée (14%) que dans la forme diffuse (3%) (27). Ils sont souvent associés à des arthrites, aux myosites et à l'HTAP (36).

### 7.2.3 [Anti- SSA \(anti-Ro60\), anti-TRIM21 \(anti-Ro52\) et anti-SSB](#)

Les anticorps anti-Ro et anti-SSB sont parmi les anticorps les plus fréquents au cours de la ScS, souvent en coexistence avec les Ac spécifiques à cette dernière. Ces auto-Ac reconnaissent des polypeptides fixés sur les molécules d'ARN appelés YRNA au niveau du cytoplasme et du noyau, responsable d'un aspect moucheté à l'IFI sur cellules HEp-2 ou Hep-2000. (figure 26 et 27) (40).



**Figure 27:** Fluorescence d'anti-SSB sur HEp-2/2000



**Figure 28 :** Fluorescence d'anti-Ro sur HEp- 2/HEp-2000

Leur présence est corrélée à un risque majeur de PID et d'atteintes ostéo-articulaires (40) (36).

### 7.2.4 [Anti-NOR90 ou anti-hUBF](#)

L'Ag cible NOR90, dénommé hUBF aussi (human upstream binding factor), est un facteur de transcription de 90 kDa localisé dans la région d'organisation du nucléole ou NOR (nucleolar organisator), il intervient dans la transcription de l'ADN en ARNr. Par IFI sur cellules Hep-2, l'anti-NOR90 sont caractéristiques au niveau des cellules se divisant en métaphase par un aspect moucheté au niveau du nucléole et des petits dots distincts, aspect caractéristique, ils ne sont pas identifiés en routine (29).

Ces auto-Ac sont également décrits chez des patients atteints de LED, PR et carcinome hépatocellulaire. La signification clinique des anti-NOR90 est limitée du fait de leur faible prévalence (27) (29).

### 7.2.5 Anti-Ku

L'auto-Ac anti-Ku reconnaît une protéine dimérique de 70/80 kDa de la famille des hélicases, associée à la chromatine nucléaire et appelée également "DNA binding protein" (27). Ces auto-Ac anti-Ku donnent un aspect finement moucheté en IFI. Ils ont été décrits dans les ScS avec une sensibilité de 14 % (30).

Les auto-Ac dirigés contre l'Ag Ku ont été associés à l'atteinte musculaire (41).

### 7.2.6 Anti-RuvBL1 et anti RuvBL2

Les Ac anti-RuvBL1 et 2 sont dirigés contre un double hexamère situé dans le nucléoplasme constitué de RuvBL1 et RuvBL2, qui est impliqué dans de nombreux processus cellulaires, tels que la transcription, la réparation de l'ADN, le remodelage de la chromatine et l'assemblage de petites RNP nucléolaires (41).

Les anti-RuvBL1 et anti-RuvBL2 sont les derniers anticorps à être associés à la sclérodémie systémique par *Kaji et al* en 2014. Mis en évidence chez 1 à 2% des patients sclérodermiques, ils produisent un aspect moucheté avec un titre élevé à l'IFI, associé dans la même étude à une atteinte cutanée diffuse, une myosite et syndrome de chevauchement (42).

## 7.3 Auto-anticorps pathogéniques

### 7.3.1 Anti-Endothelial cell antibodies (AECA)

Les anti-cellules endothéliales sont présents dans 25 à 86% des patients sclérodermiques (43). Ils sont associés à l'ischémie digitale sévère, l'HTAP, la fibrose pulmonaire, et la microangiopathie avancée (44).

### 7.3.2 Anti-fibrilline-1

Les anti-fibrilline I reconnaissent la fibrilline, une glycoprotéine de structure contenue dans les microfibrilles et les fibres élastiques. Leur prévalence est très dépendante de l'origine ethnique des patients. Ils sont plus fréquemment retrouvés dans les formes diffuses que dans les limitées (62 vs 38 %) (35). L'extension cutanée des lésions ou les complications viscérales est faible (29).

### 7.3.3 Anti-fibroblaste (AFA)

Les anti-fibroblaste ont été mis en évidence chez 58% des patients sclérodermiques, principalement dans les formes diffuses (45). Ils sont associés à la survenue de fibrose pulmonaire avec forte mortalité (46).

### 7.3.4 Anti-PDGF

Ces auto-Ac dirigés contre le récepteur du platelet-derived growth factor (PDGF) (36). Ces auto-Ac sont décrits chez les patients atteints de ScS, de LES, de PR ou de fibrose pulmonaire (47).

### 7.3.5 Anti-MMP

Les anti-MMP I et III sont dirigés contre les métalloprotéinases qui sont des enzymes intervenant dans la dégradation de la MEC. Ils seraient impliqués dans la fibrose et la vasculopathie (48) par inhibition de l'activité des collagénases MMP. Leur fréquence est de 49-52% (28).

## 8. Critères diagnostiques

Plusieurs critères diagnostiques de la ScS ont été proposées au fil du temps. Ceux qui ont été le plus largement utilisés sont ceux proposés par l'American College of Rheumatology (ACR) en 1980 (**Annexe III**).

En 1988, *LeRoy* et ses collaborateurs ont individualisé deux formes principales de ScS, la forme cutanée limitée et la forme cutanée diffuse (**Annexe IV**). En 2001, *LeRoy* et *Medsker* ont proposé de nouveaux critères pour les formes débutantes de ScS, permettant de distinguer entre la ScS cutanée limitée et la ScS limitée (*sine scleroderma*) (**Annexe V**) (49).

En 2004 viennent les critères de *Maricq* et *Valter* et ceux de *Nadashkevich*, *Davis* et *Fritzler*, mais ils n'ont pas été validés du fait qu'ils aient été jugés complexes et qu'ils n'incluent pas des critères importants. En 2007, ce sont les critères du groupe canadien de *Hudson* qui ont fait leur apparition, ces derniers ne prennent pas en compte non plus des critères importants (50).

Le groupe européen EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) a donc, en 2012, défini le diagnostic précoce de la ScS comme une de ses priorités. Le projet very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) a comme objectif de déterminer et de valider un ensemble de critères permettant le diagnostic de la ScS précoce. Des critères préliminaires ont été identifiés par un consensus d'experts du groupe EUSTAR à l'aide d'une méthode Delphi (**Annexe IV**) (49).

Les nouveaux critères de classification des ScS ont été établis en 2013 par l'ACR et l'EULAR (**tableau III**)(36). Ces critères ont une sensibilité diagnostique de 91 % et une spécificité de 92 % alors que les critères de l'ARA 1980 donnent une sensibilité qui n'est que de 75 % et une spécificité qui n'est que de 72 %. Ils ne sont applicables qu'après avoir éliminé les états sclérodermiques like comme les fasciites à éosinophiles, le scléromyxoedème, la fibrose systémique néphrogénique...ect (50).

**Tableau III: Critères de classification ACR/EULAR de la Sclérodermie Systémique 2013**

Critère	Sous-critère(s)	Valeur
Epaississement cutané des doigts des deux mains étendu en amont des métacarpo-phalangiennes ( <i>critère suffisant</i> )		9
Epaississement cutané des doigts ( <i>prendre en compte la plus haute valeur</i> )	Doigts boudinés Sclérodactylie digitale (en aval des MCP et en amont des IPP)	2 4
Lésions pulpaire	Ulcère digital pulpaire Cicatrices pulpaire	2
Télangiectasies		2
Anomalies capillaroscopiques		2
Atteinte pulmonaire ( <i>score maximal = 2</i> )	HTAP Pneumopathie interstitielle diffuse	2 2
Phénomène de Raynaud		3
Auto-anticorps spécifiques de la SSc ( <i>score maximal = 3</i> )	Anti-centromères Anti-topoisomérase I Anti-RNA polymérase III	3
Pour poser le diagnostic de la ScS, il faut un score > OU = 9		

## **9. Traitement**

L'absence de traitement global agissant simultanément sur chacun des différents mécanismes pathogéniques de la ScS rend la prise en charge thérapeutique particulièrement difficile. Le traitement des atteintes viscérales est l'objectif essentiel, il est fonction du type et de sa sévérité.

### **9.1 Traitements des différentes atteintes**

#### **9.1.1 Traitement du Phénomène de Raynaud**

Les traitements pharmacologiques proposés ont pour but de réduire le nombre de crises, il s'agit des inhibiteurs calciques en première intention (nifédipine, diltiazem, nicardipine, nimodipine, amlodipine, felodipine) et des médicaments d'autres classes thérapeutiques tel que l'analogue de la prostacycline (iloprost en IV), les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardenafil), l'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (losartan), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (captopril) en cas d'HTAP associée et l'antisérotoninergique (fluoxétine) (51).

#### **9.1.2 Traitement des ulcères digitaux**

Le traitement symptomatique des ulcères digitaux sont les inhibiteurs calciques, les analogues de la prostacycline (iloprost en IV), l'antagoniste des récepteurs de l'endothéline (bosentan) et les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil) (52) (53).

#### **9.1.3 Traitement de la sclérose cutanée**

Différents traitements sont utilisés pour atténuer la sclérose cutanée, il s'agit des corticoïdes à faibles doses (prednisone), du Méthotrexate, de la cyclophosphamide, du mycophénolate mofétil (MMF) et de l'azathioprine (54).

#### **9.1.4 Traitement de l'appareil locomoteur**

Les arthralgies et arthrites peuvent être traitées par les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les corticoïdes. En cas de polyarthrite sévère, le méthotrexate peut être proposé. Des programmes de rééducation peuvent réduire le handicap (51).

Les atteintes musculaires inflammatoires sont traitées par une corticothérapie à doses élevées (51).

#### 9.1.5 [Traitement de la crise rénale sclérodermique](#)

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion constituent le traitement de choix initial de la CRS et ont radicalement modifié son pronostic (55).

#### 9.1.6 [Traitement de la PID](#)

Le traitement symptomatique que sont l'oxygénothérapie, la réhabilitation respiratoire, traitement de la toux et le traitement d'un RGO sont importants (56). Le traitement de référence des PID sévères et/ou évolutives repose aujourd'hui sur le cyclophosphamide ou le MMF (57)(58) .

#### 9.1.7 [Traitement de l'HTAP](#)

Différents traitements vasoactifs (antagonistes des récepteurs de l'endothéline, analogues de la phosphodiesterase 5, analogues de la prostacycline) peuvent être proposés dans le traitement de l'HTAP (53) (59).

#### 9.1.8 [Traitement des atteintes digestives](#)

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) doivent être utilisés pour le traitement du RGO. Les pullulations microbiennes répondent à des cures mensuelles répétées d'antibiothérapies (54). Dans les cas de dénutrition extrême, une alimentation parentérale peut se révéler nécessaire et bénéfique (18).

### 9.2 [Traitement immunosuppresseur](#)

Les traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs doivent être réservés aux ScS diffuses récentes (moins de 3 à 5 ans) ou évolutives. Ils sont représentés par : prednisone (à faible dose) bénéfique pour les ScS cutanées oedémateuses, Methotrexate ou le MMF pour les fibroses cutanées ou certaines complications articulaires sévères, Azathioprine et Cyclophosphamide (51).

### **9.3 Biothérapies**

Les traitements biologiques ciblés sont généralement des Ac monoclonaux permettant de cibler une cellule clé de l'immunité/inflammation (lymphocyte T, lymphocyte B) ou une cytokine. Ces molécules sont en cours de développement dans la ScS, n'ont pas d'autorisation spécifique dans cette maladie. Des molécules actives sur l'atteinte vasculaire sont proposés dans certains cas avec une efficacité variable et globalement modérée, parmi ces biomédicaments : Tocilizumab, Abatacept, Rituximab, Inhibiteurs de la tyrosine kinase (nintedanib) (55).

### **9.4 Thérapies cellulaires**

Les thérapeutiques conventionnelles reposent sur la combinaison de traitements immunomodulateurs, symptomatiques et biologiques qui se révèlent souvent insuffisantes. Seule l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques réservée aux formes sévères ou rapidement progressives, a montré une régression de la fibrose prolongée ainsi qu'une réduction de la morbi-mortalité (14) (60).

La transplantation de cellules souches mésenchymateuses (CSM) est une thérapie cellulaire expérimentale qui est basée sur leurs propriétés anti-fibrosantes, trophiques, angiogéniques et immunosuppressives. L'injection de fraction vasculaire d'origine stromale et d'origine adipocytaire, qui correspond à l'ensemble des cellules contenues dans la vascularisation du tissu adipeux, a déjà été utilisé comme traitement dans la prise en charge du handicap de la main ou du visage chez des patients atteints de ScS (51).

**PARTIE**

**PRATIQUE**

*PATIENTS*

*&*

*MÉTHODES*

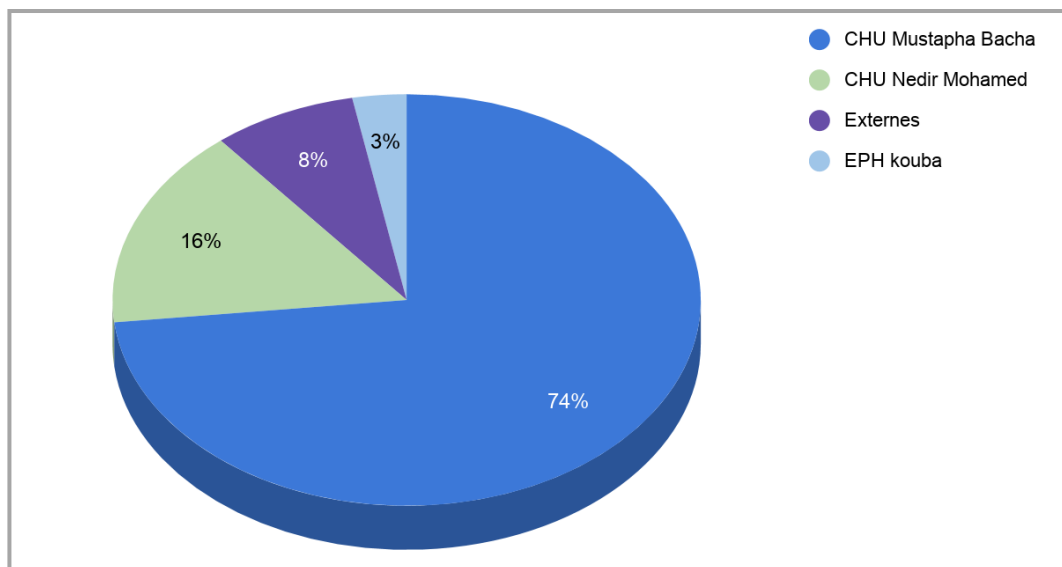
## I. Patients

### 1. Recrutement

#### I.1.1 Population étudiée

Notre étude a porté sur 38 patients atteints de sclérodémie systémique, elle a été menée au niveau de l'unité d'auto-immunité au service d'immunologie du CHU Mustapha Bacha, en collaboration avec les différents services assurant l'hospitalisation et/ou le suivi de ces patients atteints de sclérodémie systémique.

Le recrutement s'est étalé sur une période allant de Mars 2019 à Mars 2020 et l'étude a débuté le mois de Décembre 2019. Les patients ont été recrutés des services de médecine interne, de rhumatologie, de dermatologie et de pneumologie de différents hôpitaux (CHU Mustapha Bacha, CHU Nedir Mohamed, EPH Kouba) ou sont des externes qui consultent au privé (**figure 29**).



**Figure 29:** Répartition des patients selon leur provenance

#### I.1.2 Critères d'inclusion

Les patients recrutés dans notre étude sont tous diagnostiqués pour la sclérodémie systémique selon les critères ACR/EULAR 2013 (**Tableau III**).

### I.1.3 Recueil des données

Les données ont été recueillies à partir des informations renseignées dans les dossiers médicaux de patients à l'aide d'une fiche de renseignement (**annexe VII**) regroupant l'ensemble des paramètres épidémiologique, cliniques, paracliniques, et thérapeutiques.

## **2. Caractéristiques de patients**

L'âge moyen des patients est de 49,7 ans avec un sexe-ratio (F/H) de 8,5, soit 34 patients de sexe féminin et 4 de sexe masculin.

## **3. Considérations éthiques**

Notre étude a été réalisée après le consentement des patients avec un respect de la clause de confidentialité (**annexe VIII**).

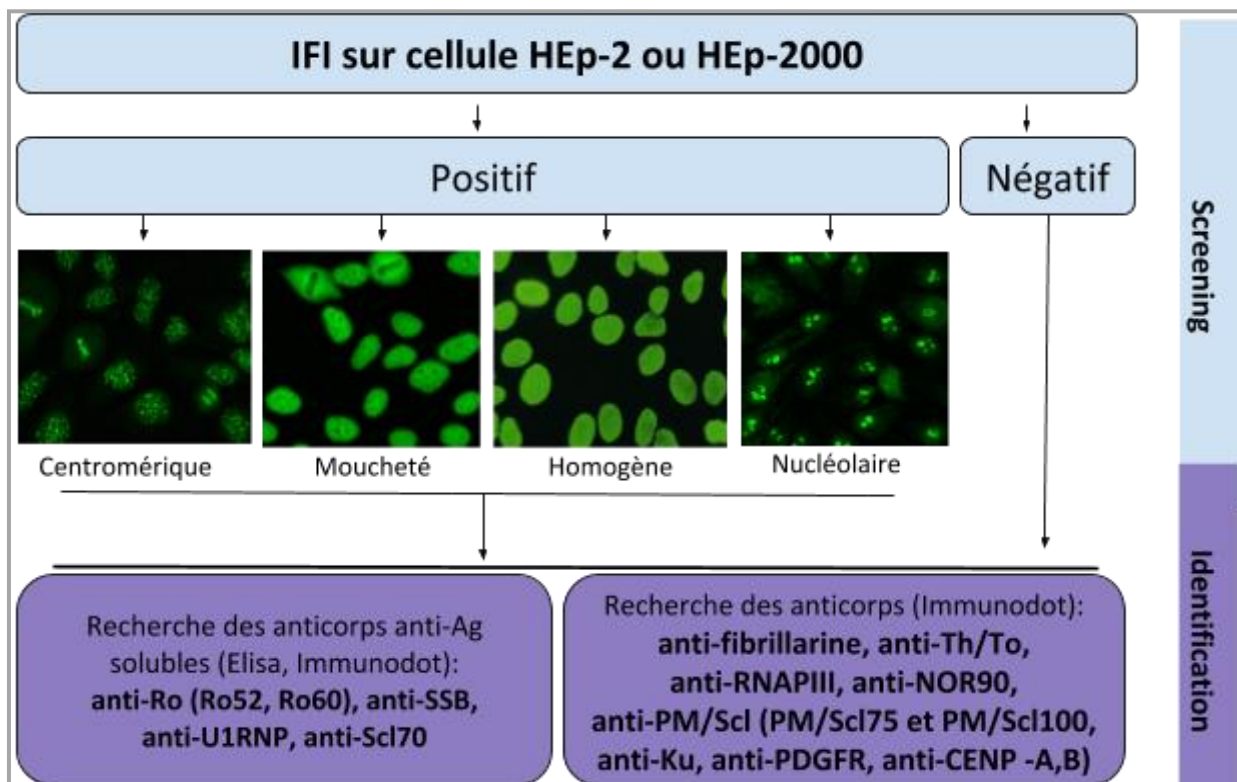
## II.Méthodes

### 1. Prélèvement

Le prélèvement sanguin est effectué au niveau des veines du pli du coude et le sang est recueilli dans un tube sec. Les échantillons sont laissés à température ambiante jusqu'à la formation du caillot, puis centrifugé à 3500 tours/ min pendant 5 minutes.

Le sérum récupéré est étiqueté et conservé à +4°C ou à -20 °C quand l'analyse n'est pas réalisée dans l'immédiat.

### 2. Démarche de l'étude



**Figure 30** : Schéma de la démarche de l'étude

Notre cohorte a bénéficié d'une batterie d'examen immunologiques selon les étapes suivantes:

- 1) Un dépistage des AAN par la technique IFI sur cellules HEp-2/HEp-2000 :** La recherche des AAN par IFI a été réalisée sur un frottis de cellules HEp-2 (INOVA<sup>®</sup>) ou HEp-2000 (Immunoconcept<sup>®</sup>) selon la disponibilité des réactifs.
- 2) Une identification des AAN :** Les tests suivants ont été réalisés pour l'identification des cibles des AAN.
  - Recherche des anticorps anti-Ro (anti-Ro52 et anti-Ro60), anti-SSB, anti-U1RNP et anti-Scl70 par ELISA (INOVA<sup>®</sup>) ou ImmunoDot (DTek<sup>®</sup>, EuroImmun<sup>®</sup>) selon la disponibilité des réactifs.
  - Recherche des anticorps anti-Th/To, anti-fibrillarine, anti-RNAPIII, anti-NOR90, anti-PM/Scl (anti-PM/Scl75 et anti-PM/Scl100), anti-Ku, anti-PDGFR et anti-CENP (anti-CENP-A et anti-CENP-B) par immunodot (EuroImmun<sup>®</sup>).

### **3. Techniques utilisées**

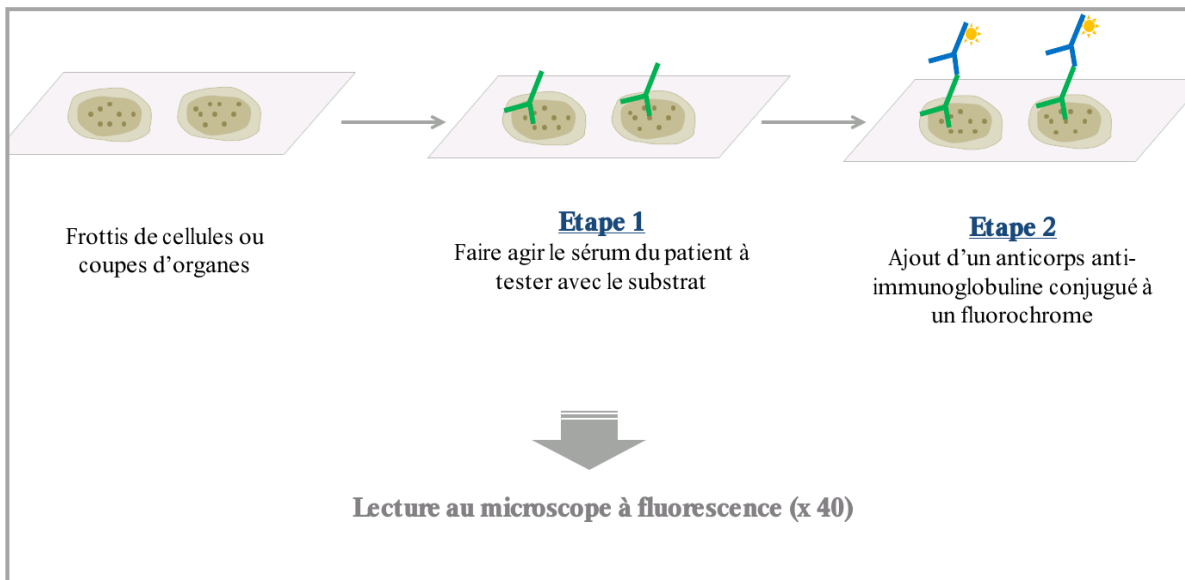
#### **3.1 IFI sur cellules HEp-2/HEp-2000**

##### **Principe :**

C'est une méthode semi-quantitative de dépistage (screening) qui permet la recherche des auto-anticorps dans le sérum des patients, elle s'effectue en deux temps :

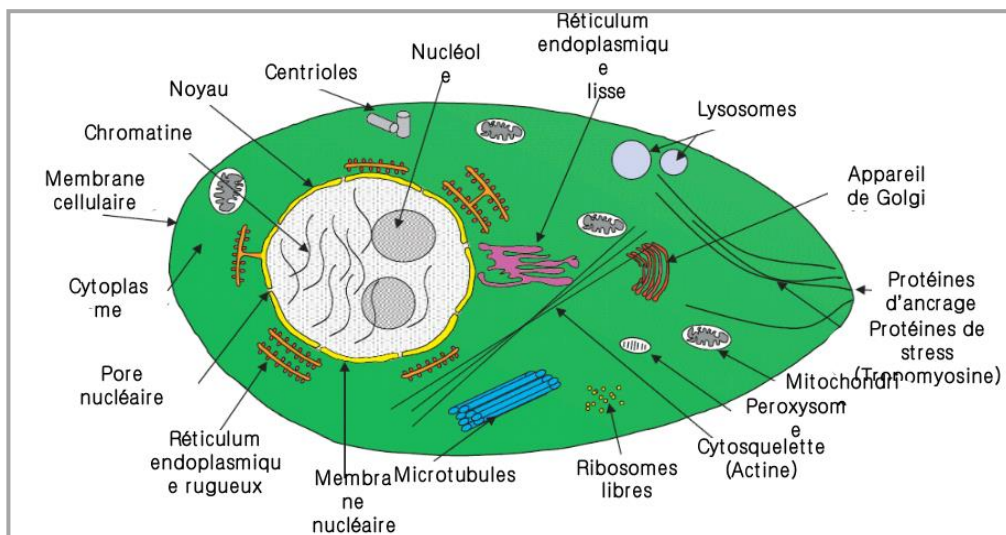
- 1) Dans un premier temps, le sérum du patient dilué au 1/80 est déposé dans un puits comportant un frottis de cellules HEp-2 ou HEp-2000. Une incubation est nécessaire pour permettre la liaison des auto-anticorps présents dans le sérum aux antigènes nucléaires des cellules HEp-2. Après incubation, un lavage est effectué afin d'empêcher une fixation non spécifique.
- 2) Dans un deuxième temps, un conjugué composé d'antisérum spécifique des immunoglobulines humaines (anti-IgG) couplé à un fluorochrome est déposé dans les puits. Une incubation est nécessaire afin de permettre la liaison du conjugué à l'anticorps primaire, ce qui permet la révélation de l'auto-anticorps. Un dernier lavage est réalisé afin d'éliminer le conjugué non fixé.

Le protocole opératoire de cette technique ainsi que le matériel utilisé sont dans les **Annexe IX et Annexe X** respectivement.



**Figure 31** : Principe de la technique IFI sur cellules HEp-2/HEp-2000.

**Rappel:** Les cellules HEp-2 (human epithelium-2) sont des cellules de carcinome de larynx humain caractérisées par un rapport nucléocytoplasmique élevé et un nombre important de cellules en division. Les cellules HEp-2000 sont des cellules HEp-2 transfectées par le gène codant pour l'antigène SSA (Ro60).



**Figure 32** : Schéma de la cellule HEp-2 (human epithelium-2).

### Résultats et interprétation :

Après la validation des contrôles positif et négatif, on observe la fluorescence de chaque puit. Un échantillon est négatif si sa fluorescence est égale ou inférieure au témoin négatif. Et il est positif si sa fluorescence spécifique est supérieure au contrôle négatif.

Pour les puits positifs, l'aspect est noté (homogène, moucheté, centromérique, nucléolaire, dots nucléaires ...). Ce dernier orientera l'identification.

Le titre des auto-anticorps est déterminé suite à plusieurs dilutions successives (1/80, 1/160, 1/320, 1/640, 1/1000). Le titre correspond à l'inverse de la dernière dilution qui donne une fluorescence.

## 3.2 Technique ELISA

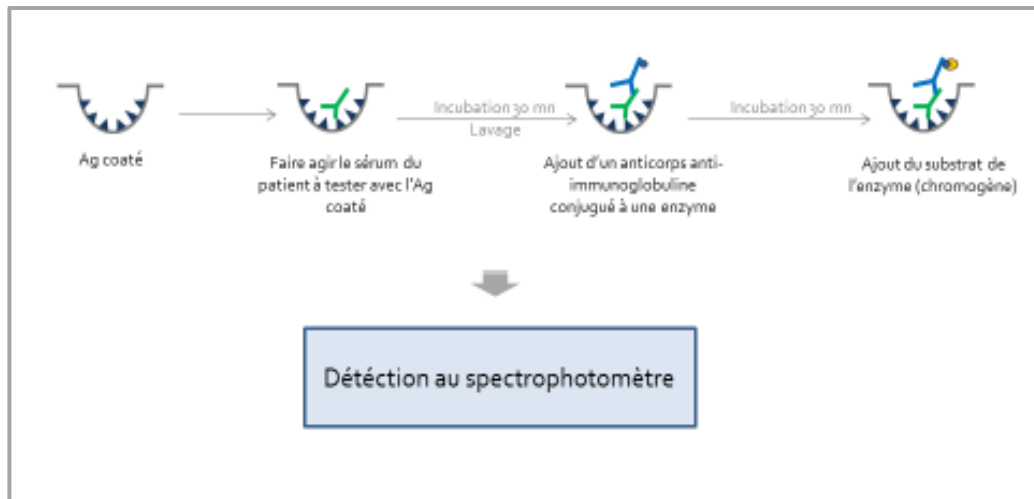
### Principe :

L'ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) est une méthode immuno-enzymatique quantitative. La réaction s'effectue dans des puits au fond desquels sont fixés des antigènes.

La technique se déroule en plusieurs étapes:

- 1) Dans une première étape, le sérum dilué du patient est déposé dans un puits au fond duquel est fixé l'antigène. Une incubation est nécessaire afin de permettre la liaison Ag-Ac. Après incubation, des lavages sont réalisés afin d'empêcher les liaisons non spécifiques.
- 2) Dans une deuxième étape, un conjugué (anti Ig humaine couplée à une enzyme) est ajouté dans le puits. Une incubation est nécessaire afin de permettre la liaison du conjugué à l'anticorps primaire. Des lavages sont ensuite nécessaires afin d'éliminer le conjugué non fixé.
- 3) Enfin, un substrat chromogène est ajouté afin de révéler la réaction. Le virage de couleur permettra de quantifier la réaction puisque l'intensité de la couleur (densité optique) est proportionnelle à la quantité d'auto-anticorps dans le sérum.

Le protocole opératoire de cette technique ainsi que le matériel utilisé sont dans les **annexe IX et annexe X** respectivement.



**Figure 33 : Principe de la technique ELISA**

### Lecture et interprétation :

La lecture des densités optiques (DO) se fait à l'aide d'un spectrophotomètre à la longueur d'onde d'absorption optimale. Un ou plusieurs calibrateurs dont la concentration en auto-anticorps est connue est/sont utilisé(s) afin de déterminer les concentrations des sérums en auto-anticorps.

### 3.3 Technique d'ImmunoDot :

#### Principe :

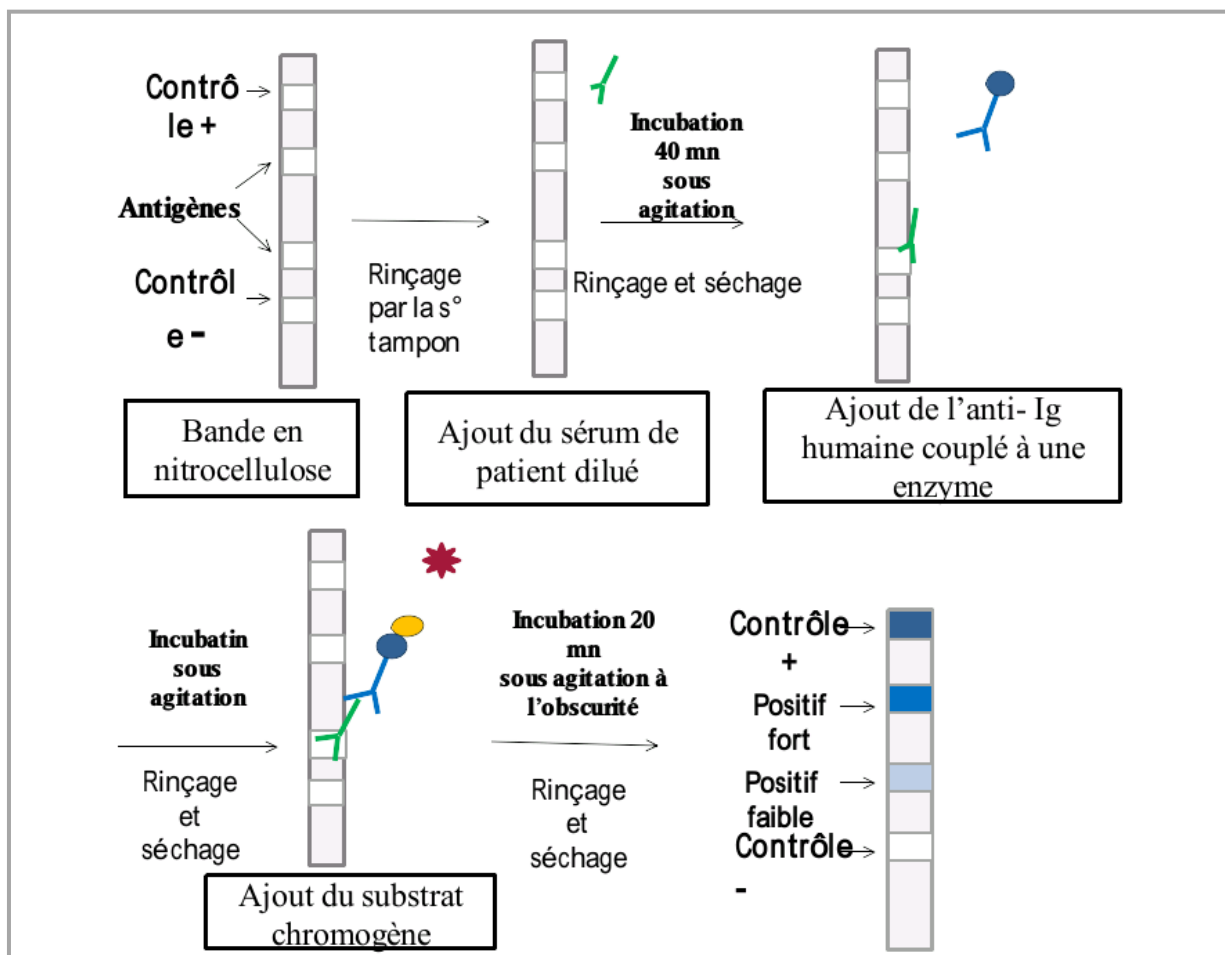
L'immunodot est une méthode immuno-enzymatique semi-quantitative qui permet la détection de plusieurs auto-anticorps à la fois. La réaction s'effectue sur des bandelettes (dots) en nitrocellulose imprégnées par plusieurs antigènes et déposés en fines lignes parallèles. La technique se déroule en plusieurs étapes:

1- Dans une première étape, le sérum dilué du patient est déposé sur la bandelette de réaction. Une incubation est nécessaire afin de permettre la liaison Ag-Ac. Après incubation, des lavages sont réalisés afin d'empêcher les liaisons non spécifiques.

2- Dans une deuxième étape, un conjugué (anti Ig humaine couplée à une enzyme) est ajouté. Une incubation est nécessaire afin de permettre la liaison du conjugué à l'anticorps primaire. Des lavages sont ensuite nécessaires afin d'éliminer le conjugué non fixé.

3- Enfin, un substrat chromogène est ajouté afin de révéler la réaction. Le virage de couleur permettra d'estimer la réaction puisque l'intensité de la couleur (densité optique) est proportionnelle à la quantité d'auto-anticorps dans le sérum.

Le protocole opératoire de cette technique ainsi que le matériel utilisé sont dans les **Annexe IX et Annexe X** respectivement.



**Figure 34 : Principe et mode opératoire de la technique immunoDot.**

**Lecture et interprétation :**

En cas de positivité, une bande sombre intense apparaît au niveau de la ligne de l'antigène correspondant. Le scanner des dots permet d'avoir une estimation de la positivité des auto-anticorps en croix (+, ++, +++).

#### **4. Analyse statistique**

Nous avons utilisé le test du Fisher pour comparer les pourcentages et la significativité est retenue pour des valeurs de  $p < 0,05$ .

Les différents tests statistiques réalisés dans notre étude ont été effectués avec le logiciel GraphPad Prism7.

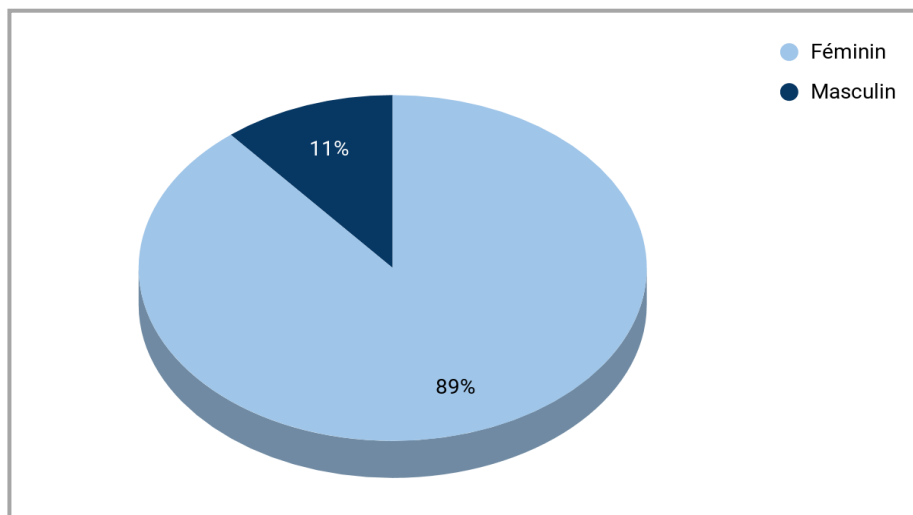
*RÉSULTATS*  
&  
*DISCUSSION*

## I. Résultats

### 1. Caractéristiques épidémiologiques des patients

#### 1.1 Répartition selon le sexe

Notre série est composée de 34 patients de sexe féminin et de 4 patients de sexe masculin, le sex-ratio F/M est de 8,5/1 (**Figure 35**).

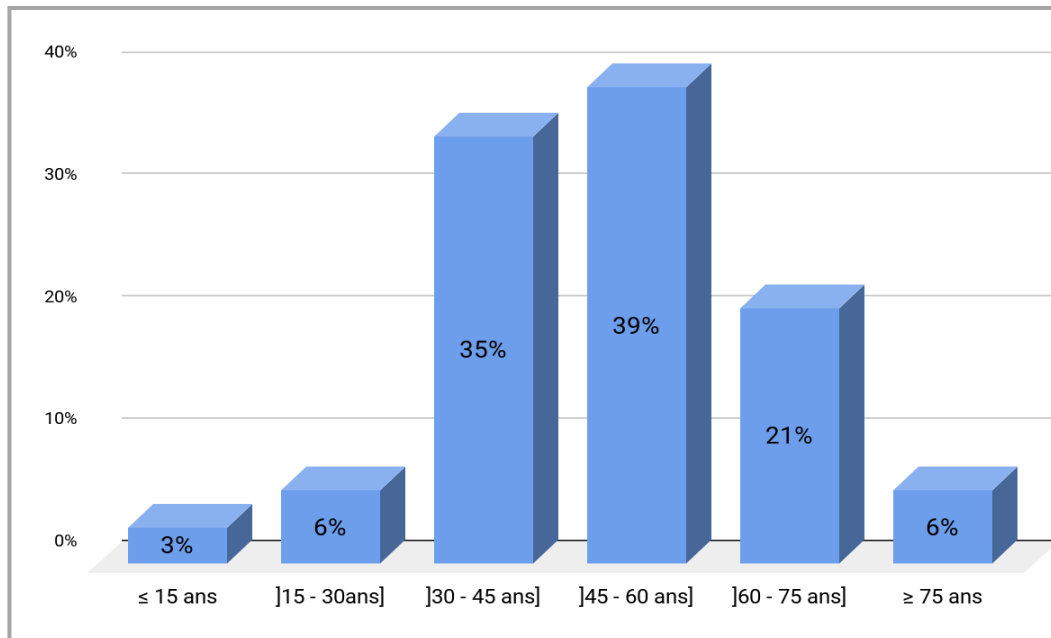


**Figure 35 : Répartition des patients selon le sexe**

#### 1.2 Répartition selon L'âge

La moyenne d'âge des patients au moment du recrutement est de  $49,7 \pm 15,1$  ans, avec des extrêmes de 15 et 78 ans et une médiane de 48,5.

La distribution des patients en fonction de l'âge les répartit en 6 classes comme représenté ci-dessous (**figure 36**). Les tranches d'âge de 30 à 45 ans et de 45 à 60 ans sont les plus fréquentes, elles représentent respectivement 35% et 39%, un nombre important de patients est diagnostiqués au-delà de 30 ans.



**Figure 36 : Répartition des patients selon l'âge.**

## 2. Caractéristiques cliniques

### 2.1 Âge du début de la maladie

L'âge moyen de début de la maladie est de  $44,5 \pm 14,8$  ans.

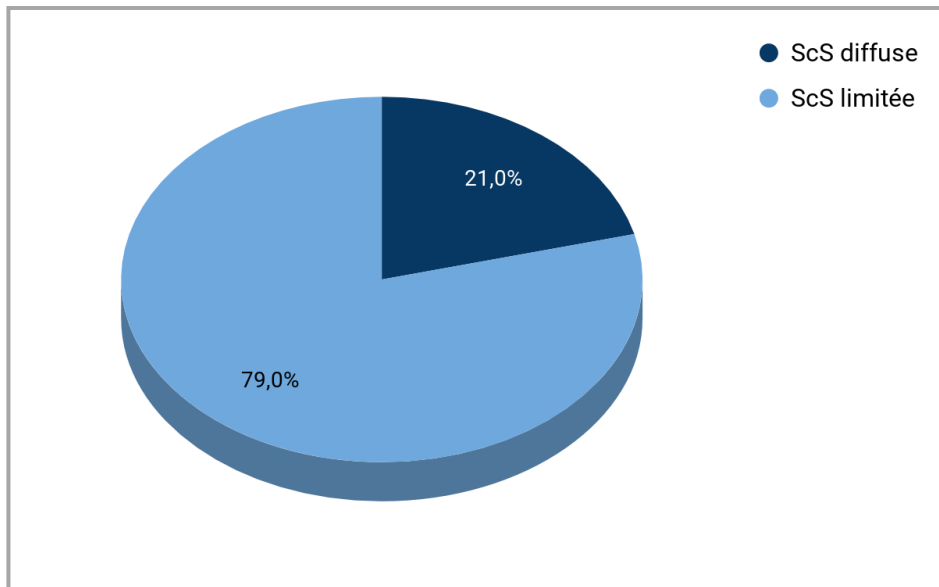
### 2.2 Durée d'évolution de la maladie

L'ancienneté de la maladie est moyennement de  $9,2 \pm 7,6$  ans.

### 2.3 Répartition selon la forme clinique

Les patients ont été répartis comme suit (**Figure 37**) :

- 5 patients sont atteints de la forme cutanée diffuse, soit 21% des patients.
- 19 patients sont atteints de la forme cutanée limitée, soit 79% des patients.
- Aucun patient ne présente la forme limitée ou sine scleroderma.



**Figure 37** : Répartition des patients selon la forme clinique.

#### 2.4 Manifestations cliniques

Les différentes manifestations cliniques présentées par les patients de notre étude ainsi que leurs fréquences sont représentées dans le tableau ci-dessous (**Tableau IV**).

Notons que le syndrome de Raynaud, la sclérose cutanée et les arthralgies sont les signes cliniques les plus fréquents (90%, 89% et 89% respectivement), suivis par les atteintes gastro-intestinales (69%), les télangiectasies (50%), la myasthénie et/ou myalgies (42%), les ulcères digitaux (35%), la calcinose (25%) et la nécrose digitale (10%).

La PID est l'atteinte viscérale la plus fréquente (52,4%), suivie par l'HTAP (12%). La crise rénale n'est notée chez aucun de nos patients.

59% de nos patients présentent une MAI associée, il s'agit principalement du syndrome de Gougerot Sjögren (40%), de la polyarthrite rhumatoïde (10%), du lupus érythémateux systémique (10%), de la dermatomyosite (10%), de la cholangite biliaire primitive (20%) et de la thyroïdite auto-immune (10%).

**Tableau IV : Fréquence des manifestations cliniques chez les patients.**

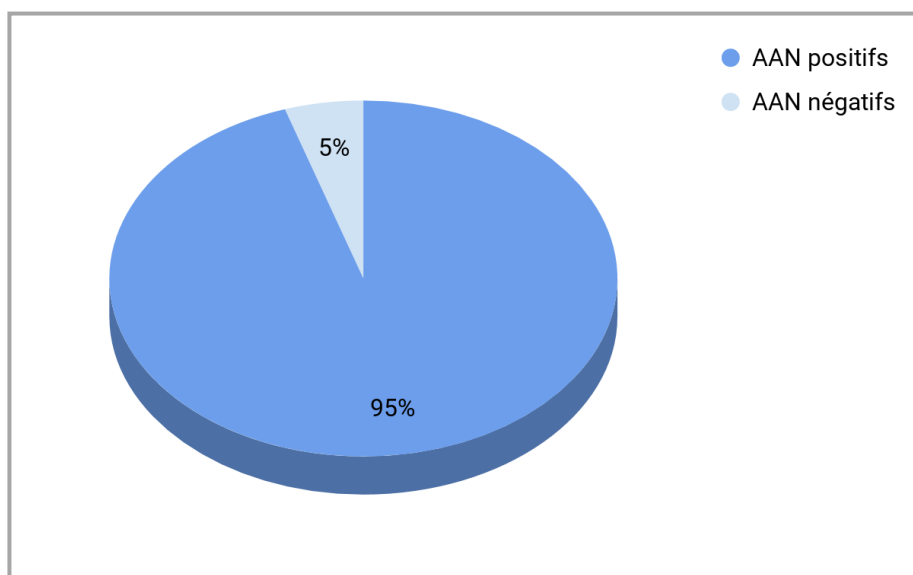
<b>Manifestations cliniques</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Fréquences</b>
<b>Syndrome de Raynaud</b>	26/29	90%
<b>Sclérose cutanée</b>	24/27	89%
<b>Atteinte articulaire</b>	24/27	89%
<b>PID</b>	11/21	52.4%
<b>Atteinte gastro-intestinale</b>	18/26	69%
<b>Télangiectasies</b>	10/20	50%
<b>Atteinte musculaire</b>	10/24	42%
<b>Ulcères digitaux</b>	7/20	35%
<b>Calcinose</b>	5/20	25%
<b>HTAP</b>	3/25	12%
<b>Nécroses digitales</b>	2/20	10%
<b>Crise Rénale</b>	0/22	0%
<b>Syndrome sec</b>	10/24	42%
<b>MAI associées</b>	10/17	59%

### 3. Profil en auto-anticorps anti-nucléaires

#### 3.1. Résultats de la recherche des AAN par IFI

##### 3.1.1. Prévalence des AAN

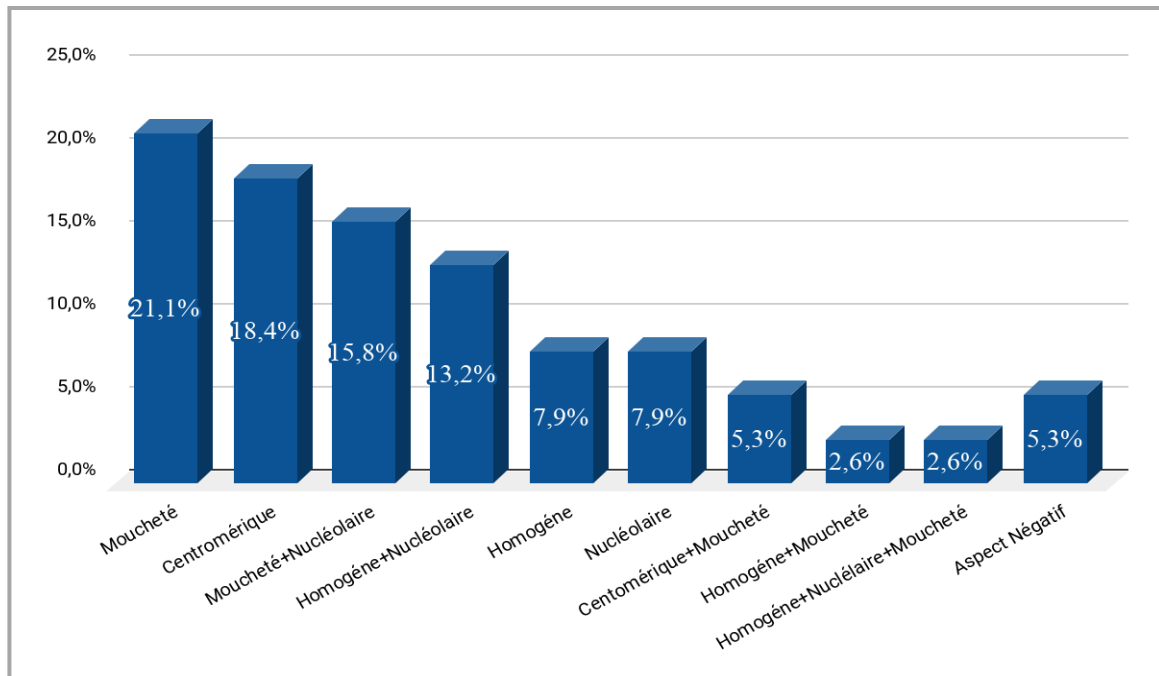
La recherche des AAN par IFI sur cellules HEp-2 ou HEp-2000 a révélé leur présence chez 36 patients (95%) (**Figure 38**).



**Figure 38** : Prévalence des AAN chez les patients.

##### 3.1.2. Résultats des AAN selon l'aspect de la fluorescence

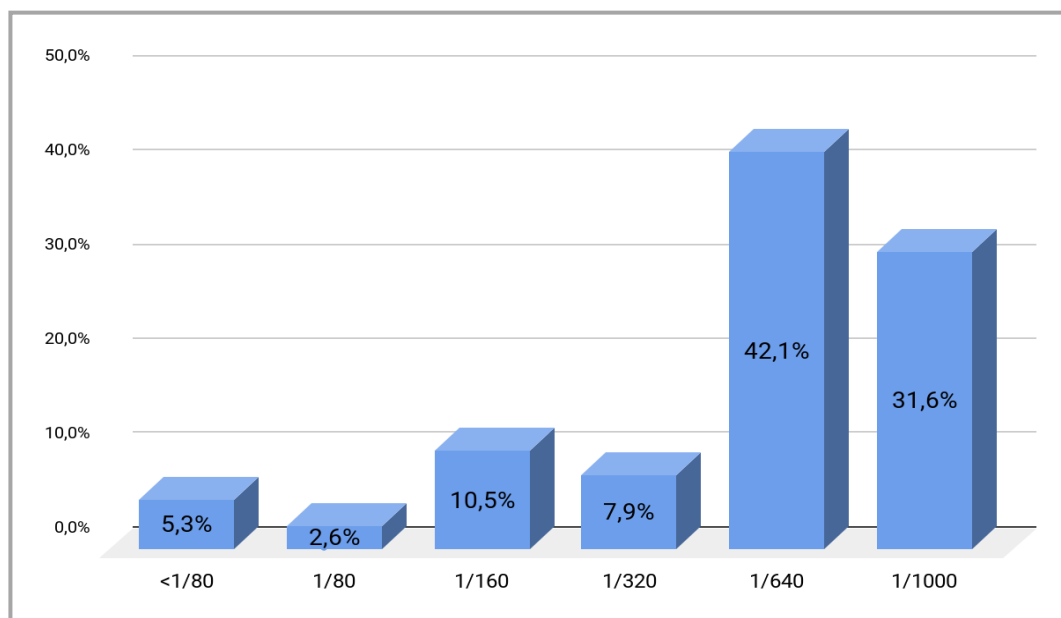
L'analyse des résultats de recherche des AAN par IFI sur cellules HEp-2/HEp-2000 montre que 21,1% des patients ont un aspect **moucheté**, 18,4% ont un aspect **centromérique**, 15,8% ont un aspect mixte **nucléolaire+moucheté**, 13,2% ont un aspect mixte **homogène+nucléolaire**, 7,9% ont un aspect **nucléolaire**, 7,9% ont un aspect **homogène**, 5,3% ont un aspect **centromérique+moucheté**, 2,6% ont un aspect **homogène+moucheté**, 2,6% ont un aspect **nucléolaire+homogène+moucheté** et (5,3%) ont un **aspect négatif**. (**Figure 39**). De ce fait, l'aspect **moucheté** est le plus fréquent (47,4%), suivi par l'aspect **nucléolaire** (39,5%), l'aspect **homogène** (26,3%) et l'aspect **centromérique** (23,7%).



**Figure 39** : Résultats de la recherche des AAN selon l'aspect de la fluorescence

### 3.1.3. Résultats de la recherche des AAN selon le titre

L'analyse de la recherche des AAN par IFI sur cellules HEp-2/HEp-2000 montre que le titre 1/640 est le fréquent (42,1%), suivis par les titres 1/1000 (31,6%), 1/160 (10,5%), 1/320 (7,9%) et 1/80 (2,6%). Par contre, 5,3% des patients ont un titre inférieur à 1/80 (négatif) (figure 40).



**Figure 40** : Résultat de la recherche des AAN selon le titre

### 3.2. Résultats de l'identification des AAN

L'analyse des résultats de l'identification des AAN montre que l'ATA (anti-Sc170) est présent chez 34,2% des patients.

La recherche de l'anti-centromère par IFI révèle qu'il est présent chez 23,6% des patients. La recherche de l'anti-CENP (A et/ou B) par immunodot montre que cet anticorps est présent chez tous les patients ayant un anti-centromère par IFI, à savoir 24,3% des patients. L'anti-CENP B est l'anticorps le plus fréquent (22,2%) suivi par l'anti-CENP A (16,7%). 16,2% des patients ont les deux anticorps anti-CENP A et anti-CENP B simultanément.

L'analyse des résultats montre également que l'anti-RNAP III est présent chez 13,5% des patients, que l'anti-Th/To est retrouvé chez 8,1% des patients et que l'anti-fibrillarine est présent chez 5,4% des patients.

L'anti-PM/Scl (75 et/ou 100) est présent chez 13,5% des patients. L'anti-PM/Scl100 est l'anticorps le plus fréquent (10,8%) suivi par l'anti-PM/Scl75 (8,1%). 5,4% des patients ont les deux anticorps anti-PM/Scl 75 et anti-PM/Scl 100 simultanément.

Dans notre série, 2,7% des patients présentent l'anti-NOR90, 13,8% des patients ont l'anti-U1RNP est présent chez 13,9% des patients et 13,8% des patients ont l'anti-SSB.

L'anti-Ro60 (anti-SSA), et l'anti-Ro52 (anti-TRIM21) sont retrouvés chez 15,3% et 27% des patients respectivement. 41,2% des patients présentent au moins l'un des deux anticorps (anti-Ro52 et/ou anti-Ro60).

Enfin, les anticorps anti-Ku et anti-PDGFR sont absents chez tous les patients testés.

**Tableau V : Prévalence des différents auto-anticorps**

<b>Auto-anticorps</b>	<b>Nombre</b>	<b>Fréquence</b>
<b>ATA (Anti-ScI70)</b>	13/38	34,2%
<b>Anti-centromère (IFI)</b>	9/38	23,6%
<b>Anti-CENP (A et/ou B)</b>	9/37	24,3%
<b>Anti-CENP-A</b>	6/36	16,7%
<b>Anti-CENP-B</b>	8/36	22,2%
<b>Anti-RNAP III</b>	5/37	13,5%
<b>Anti-Th/To</b>	3/37	8,1%
<b>Anti-Fibrillarine</b>	2/37	5,4%
<b>Anti-NOR90</b>	1/37	2,7%
<b>Anti-PM/Scl (75 et/ou 100)</b>	5/37	13,5%
<b>Anti-PM/Scl75</b>	3/37	8,1%
<b>Anti-PM/Scl100</b>	4/37	10,8%
<b>Anti-U1RNP</b>	5/36	13,9%
<b>Anti-Ro52 (anti-TRIM21)</b>	10/37	27,0%
<b>Anti-Ro60 (anti-SSA)</b>	4/26	15,3%
<b>Anti-Ro (Ro52 et/ou 60)</b>	14/34	41,2%
<b>Anti-SSB</b>	4/29	13,8%
<b>Anti-Ku</b>	0/37	0%
<b>Anti-PDGFR</b>	0/13	0%

### 3.3. Résultats de la recherche des associations cliniques

Pour la recherche d'associations cliniques pour les auto-anticorps (anti-Scl70, anti-CENP, anti-RNAPIII, anti-Th/To, anti-fibrillarine, anti-NOR90, anti-PM/Scl, anti-Ro52, anti-Ro60 et anti-SSB), une stratification des patients selon les signes cliniques (dcScS, lcScS, syndrome de Raynaud, sclérose cutanée, télangiectasies, ulcères digitaux, calcinose, atteintes gastro-intestinales, PID, HTAP, atteinte articulaire, atteinte musculaire, syndrome sec, MAI associées) a été réalisée.

Après analyse des résultats, seules deux associations statistiquement significatives ont été notées (**tableau VIII**).

La première association est entre l'anti-Scl70 et la PID, en effet l'étude de la distribution de l'anti-Scl70 selon la présence ou non de la PID a montré une différence significative entre patients PID+ versus patients PID- (55% vs 0%) avec une valeur de  $p_c = 0,01$  (OR=  $\infty$  [2,24- $\infty$ ]) (**tableau VI**).

La deuxième association notée est entre l'anti-Scl70 et les ulcères digitaux (UD) puisque l'étude de la distribution de l'anti-Scl70 selon la présence ou non des UD a montré une différence significative entre patients UD+ versus patients UD- (71% vs 15%) avec une valeur de  $p_c = 0,02$  (OR= 13,75 [1,64-92,10]) (**tableau VII**).

	Présence de la PID	Absence de la PID
Anti-Scl70 positif	6 (55%)	0 (0%)
Anti-Scl70 négatif	5 (45%)	10 (100%)

**Tableau VI : Répartition de l'anti-Scl70 chez les patients avec et sans PID**

	Présence des UD	Absence des UD
Anti-Scl70 positif	5 (71%)	2 (15%)
Anti-Scl70 négatif	2 (29%)	11 (85%)

**Tableau VII : Répartition de l'anti-Scl70 chez les patients avec et sans UD**

**Tableau VIII : Résultat de la recherche des associations cliniques (valeurs *p*)**

	Anti-Sc170	Anti-CENP	Anti-RNAPIII	Anti-Th/To	Anti-U3RNP	Anti-PM/Scl	Anti-U1RNP	Anti-Ro60	Anti-SSB	Anti-Ro52	Anti-Ro
<b>dcScS</b>	0,28	0,27	0,54	0,99	0,99	0,99	0,54	0,99	0,99	0,99	0,36
<b>lcScS</b>	0,28	0,27	0,54	0,99	0,99	0,99	0,54	0,99	0,99	0,99	0,36
<b>Sd de Raynaud</b>	0,99	0,18	0,99	0,99	0,99	0,99	0,44	0,99	0,99	0,99	0,99
<b>Sclérose cutanée</b>	0,52	0,99	0,99	0,99	0,99	0,33	0,99	0,33	0,36	0,53	0,99
<b>Télangiectasies</b>	0,62	0,99	0,99	0,99	0,47	0,47	0,58	0,99	0,52	0,65	0,99
<b>Ulcères digitaux</b>	<b>0,02</b>	0,99	0,99	0,99	0,99	0,52	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
<b>Calcinose</b>	0,13	0,99	0,47	0,99	0,99	0,99	0,53	0,99	0,15	0,99	0,99
<b>Atteinte gastro-intestinale</b>	0,66	0,66	0,63	0,53	0,52	0,99	0,3	0,52	0,52	0,42	0,21
<b>PID</b>	<b>0,01</b>	0,99	0,99	0,99	0,99	0,21	0,99	0,99	0,2	0,99	0,99
<b>HTAP</b>	0,99	0,54	0,99	0,99	0,23	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
<b>Atteinte articulaire</b>	0,99	0,53	0,99	0,99	0,99	0,23	0,39	0,99	0,18	0,99	0,99
<b>Atteinte musculaire</b>	0,17	0,65	0,49	0,99	0,99	0,99	0,61	0,43	0,54	0,99	0,99
<b>Syndrome sec</b>	0,99	0,34	0,54	0,69	0,99	0,99	0,99	0,99	0,47	0,65	0,31
<b>MAI associées</b>	0,23	0,06	0,99	0,99	0,43	0,47	0,33	0,18	0,48	0,58	0,06

## **II. Discussion**

### **1. Caractéristiques épidémiologiques**

Dans notre étude, l'âge moyen des patients est de  $49,7 \pm 15,1$  ans, ce qui se rapproche de l'âge moyen de différentes études réalisées en Algérie (61), en Tunisie (62), en Malaisie (63), au Mexique (64), ainsi qu'en France et aux USA (65).

Dans de différentes études portant sur la ScS, y compris la nôtre (89% de femmes, sexe-ratio F/H = 8,5), les femmes représentent entre 80% et 95% des patients atteints (61)(62)(65)(66) (67). Cette forte prédominance féminine peut être expliquée par le rôle des œstrogènes dans la modulation des réponses immunitaires et le rôle de la grossesse par la persistance des cellules fœtales dans la circulation maternelle (microchimérisme), surtout que ces cellules ont été mises en évidence au niveau des lésions cutanées des patientes atteintes de la ScS.

### **2. Caractéristiques cliniques**

Dans notre étude, la durée d'évolution de la maladie ( $9.2 \pm 7.6$  ans) se rapproche de celle retrouvée dans d'autres études algérienne ( $12 \pm 9,3$  ans) (61), Malaisienne ( $8,8 \pm 6,9$  ans) (63), polonaise ( $7,2 \pm 7,4$  ans) (68), mais pas de celles d'une étude tunisienne (4 ans) (62), d'une étude marocaine ( $5,1 \pm 4,8$  ans) (69).

L'âge moyen de début de la maladie est de  $44,5 \pm 14,8$  ans, cet âge est proche de celui retrouvé par une étude Malaisienne (42,6 ans) (63), mais pas de celui d'une autre étude algérienne (33,4 ans) (61) et d'étude mexicaine ( $34,5 \pm 14$  ans) (64) qui retrouvent un âge moyen de début de la maladie plus précoce. Cette différence peut être due à des facteurs génétiques, environnementaux, toxiques et infectieux qui interviennent dans le déclenchement et l'évolution de la maladie.

Dans notre étude, 21% des patients ont une ScS cutanée diffuse et 79% des patients ont une ScS cutanée limitée, cette répartition des formes se rapproche à celle décrite par une étude algérienne (28% de forme dcScS, 68,7% de forme lcScS, 3,3% de forme lcScS) (61). Dans notre étude, aucun cas de forme limitée ou sine scleroderma n'a été noté contrairement à d'autres études telles qu'une étude algérienne (3.3%) (61), une étude allemande (1,5%) (66) et une étude espagnole (7,5%) (70). Ceci peut s'expliquer par le faible effectif de notre cohorte.

Le syndrome de Raynaud est présent chez 90% des patients de notre cohorte, cette prévalence corrobore avec les résultats de la plupart des études dont celles réalisées en Algérie (61), au Brésil (71), au Maroc (69) et en France (65) et qui retrouvent des prévalences variant de 83% à 99%. D'autres rares études retrouvent des prévalences plus faibles à l'exemple de celle réalisée par une équipe belge (78%) (72).

La sclérose cutanée a été retrouvée chez 89% de nos patients, la même prévalence a été retrouvée dans une étude marocaine (69), à contrario une autre étude algérienne a retrouvé une moindre prévalence (77,5%) (61), ceci peut s'expliquer par le fait que cette étude a inclut des patients de la forme limitée ou sine scleroderma contrairement à la nôtre.

Dans notre étude, les ulcérations digitales sont présentes chez 12% des patients, ce qui se rapproche de la prévalence retrouvée par une étude belge (10,1%) (72). Des prévalences plus élevées sont retrouvées par des études réalisées en Algérie (62%) (61), en Malaisie (25,8%) (63) et au Maroc (26,9%) (69).

Les télangiectasies ont été observées chez la moitié de nos patients (50%), notre résultat concorde avec ceux des études réalisées en Grèce (56,5%) (67) et au Brésil (46,03%), (71). Par contre, des prévalences plus basses ont été observées au Maroc (25%) (69) et en Malaisie (38,5%) (63).

25% des patients présentent une calcinose, ce qui se rapproche de ce qui a été retrouvé par une étude algérienne (18%) (61) et par une étude brésilienne (29,3%) (71). Des prévalences plus basses ont été rapportées par d'autres études belge (6,8%) (72), marocaine (3,8%) (69) et grecque (13,7%) (67). D'autres études ont retrouvé des prévalences plus élevées à l'exemple d'une étude malaisienne (31%) (63) et d'une étude franco-américaine (48%) (65).

Dans notre cohorte, une prévalence de 89% a été retrouvée pour l'atteinte articulaire, ce résultat se rapproche de celui d'une étude marocaine (82,7%) (69) et d'une étude brésilienne (80,90%) (71). D'autres études retrouvent une prévalence plus faible à l'exemple d'une étude algérienne (72,7%) (61) ou plus élevée à l'exemple d'une étude américaine (98%) (65).

L'atteinte musculaire a été notée chez 42% de nos patients, ce qui ne concorde pas avec les résultats des études algérienne (18%) (61), marocaine (26,9%) (69) et mexicaine (27%) (64) qui retrouvent des prévalences bien inférieures.

La prévalence de l'atteinte gastro-intestinale dans notre étude est de 69%, ce résultat est proche de ceux d'une étude Marocaine (63,5%) (69), d'une étude Mexicaine (66%) (64) et

d'une étude Franco-américaine (67%) (65). Néanmoins, notre résultat est inférieur à celui d'une étude algérienne (78%) (61).

La PID est présente chez 52.4% des patients de notre étude, cette prévalence se rapproche de celle retrouvées dans une étude réalisée au Maroc (65,7%). Par contre, notre résultat ne corrobore pas avec celui d'une étude réalisée en Algérie (61) qui rapporte une prévalence supérieure (70%), ni avec les résultats d'autres études réalisées en Grèce, en Belgique, en France et au Mexique et qui retrouvent des prévalences inférieures (34%-41%) (67) (65) (64) (72). Cette différence peut s'expliquer par une meilleure prise en charge réduisant les complications de la maladie par les pays dont les études retrouvent une moindre prévalence.

L'HTAP a été observée chez 10% de nos patients, ce qui est en accord avec plusieurs études réalisées en Algérie (10,7%) (61), en France (10%) (65), en Grèce (6,1%) (67), au Maroc et (14.3%) (69), aux USA (19%) (65) et qui retrouvent plus ou moins la même prévalence.

L'atteinte rénale est absente dans notre cohorte, ceci s'explique par le fait que cette atteinte est très rare au cours la ScS de nos jours, en effet, elle est retrouvée à des prévalences extrêmement basses par les différentes études réalisées en Algérie (0,7%) (61), en Grèce (1,3%) (67) au Mexique (1,4%) (64), en France (2%) (65) et au Maroc (3,8%) (69).

Chez 59% de nos patients, d'autres MAI sont associées, ce chiffre est nettement supérieur à ce que rapporte une autre étude algérienne (27,3%) (61) et une étude grecque (9,9%) (67). La MAI la plus associée est le SGS (40%), ce qui concorde avec l'étude algérienne qui retrouve que le SGS est la maladie la plus associée dans 51,2% des cas de chevauchement (61).

### **3. Prévalence des auto-anticorps:**

Dans notre étude, la prévalence des AAN recherchés par IFI sur cellules HEp-2 ou HEp-2000 est de 95%, ce résultat corrobore avec la majorité des études réalisées en Algérie (93,3%) (61), au Maroc (86,5%) (69), en Tunisie (87%) (62), en Allemagne (94,2%) (73), en Belgique (95%)(72), en Pologne (94,2%) (68), en France (98,4%) (65), en Grèce (97,7%) (67), en Malaisie (96,7%) (63), au Mexique (100%) (64) et aux États-Unis (99,2%) (65).

L'aspect moucheté est le plus fréquent dans notre étude (47,4%), ce qui concorde avec l'étude réalisée au Maroc (69) avec une prévalence de 55,6%.

Comme dans les séries marocaine (69), polonaise (68), française (65), Malaisienne (63) et allemande (73) rapportant des prévalences de l'anti-Sc170 allant de 30 à 36%, notre étude retrouve une prévalence de 34,2%. Par contre les étude algérienne (61) et tunisienne (62) ont

enregistré des prévalences supérieures (54% et 52% respectivement). Des prévalences plus basses ont été observées en Belgique (15,7%) (72) et aux États-Unis (22%) (65), la discordance avec l'équipe américaine peut s'expliquer par le manque de sensibilité de la technique employée au cours de leur étude (immunodiffusion).

23,6% de nos patients ont un anticorps anti-centromère à l'IFI sur cellules HEp-2, ce résultat se rapproche de celui rapporté par une étude franco-américaine (18% et 21%) (65) mais pas de celui observé par des études algérienne (11,3%) (61), marocaine (9,5%) (69) et allemande (35,9%) (73).

En ce qui concerne les cibles de l'anti-centromère, l'anti-CENP B est plus fréquemment retrouvé avec une prévalence de 22,2% qui concorde avec le résultat d'une étude polonaise (23%) (68), suivi par l'anti-CENP A retrouvé à 16,7% ce qui est inférieur au résultat de l'étude polonaise (23%) (68) et à celui de l'étude grecque (28,2%) (67).

L'anti-RNAPIII a été retrouvé chez 13,5% de nos patients, ce qui se rapproche du résultat d'une étude algérienne qui retrouve une prévalence de 9,3% (61), des prévalences inférieures ont été observées en Allemagne (3,8%) (73), en Belgique (3,4%) (72), en France (4%) (65), en Malaisie (6,5%) (63) et au Mexique (1,4%) (64). Cette différence peut s'expliquer pour certaines études par le fait que la technique employée était moins sensible (immunodiffusion), et pour d'autres études par le fait qu'elles aient peut-être utilisé un test n'employant pas les deux sous unités RP11 et RP155. Par contre, une étude réalisée sur la population américaine a retrouvé une prévalence plus élevée (25%) (65).

La prévalence de l'anti-Th/To (8,1%) dans notre étude concorde avec celle d'une étude tunisienne (8%) (62) mais pas avec celles d'autres études telle qu'une étude algérienne (2%) (61), une étude allemande (0,2%) (73), une étude polonaise (3,4%) (68), une étude française (1%) et une étude américaine (4%) (65). Une prévalence nulle a été retrouvée dans des études grecque (67) et malaisienne (63).

L'anti-fibrillarine est présent chez 5,4% de nos patients, ce qui se rapproche du résultat d'une étude effectuée en Algérie (3,3%) (61) et de celui d'une autre étude en Grèce (3,1%) (67), des prévalences supérieures ont été observées dans des études réalisées sur des populations tunisienne (11%) (62) et malaisienne (9,7%) (63) et inférieures en dans une étude réalisée sur des populations allemande (1,4%) (73), belge (1,1%) (72) et en polonaise (1,1%) (68).

Dans notre cohorte, la prévalence de l'anti-Ro (52 et/ou 60) est de 41,2% ce qui se rapproche de la prévalence retrouvée par une autre étude algérienne (36,7%) (61), mais ce résultat est supérieur de celui d'une étude marocaine (26,7%) (69), ceci peut s'expliquer par le fait d'une

fréquence élevée du syndrome de Gougerot Sjögren au sein des patients sclérodermiques algériens.

La prévalence de l'anti-SSA (anti-Ro60) dans notre étude est de 15,3%, ce qui est plus élevé que ce qui est retrouvé dans une étude allemande (6,8%) (73), là aussi la discordance peut s'expliquer par la fréquence élevée du syndrome de Gougerot Sjögren dans notre série.

L'anti-TRIM21 (anti-Ro52) a été retrouvé chez 27% de nos patients, ce résultat se rapproche de celui d'une étude polonaise (26%) (68) et de celui d'une étude grecque (22,1%) (67) mais pas de celui de d'une étude Malaisienne (32,2%) (63).

En ce qui concerne l'anti-SSB, la prévalence est de 13,8%, ce résultat corrobore avec celui d'une étude algérienne (12,7%) (61), des prévalences inférieures ont été rapportées par des études réalisées au Maroc (0%) (69) et en Allemagne (1,9%) (73) ce qui peut s'expliquer par la présence non négligeable de patients présentant un syndrome de Gougerot Sjögren secondaire dans notre série.

Une similitude entre notre étude (13,5%) et l'étude marocaine (12,5%) (69) a été noté pour l'anti-PM/Scl, mais d'autres prévalences plus basses ont été rapportées par des études algérienne (7,3%) (61), allemande (4,9%) (73), belge (7,9%) (72), française (6%) (65), grecque (3,1%) (67), mexicaine (8,6%) (64) et américaine (3%) (65).

Ces prévalences inférieures peuvent s'expliquer par l'utilisation de méthodes de détection moins sensibles et éventuellement par la présence plus importante dans notre série de patients atteints de myopathies inflammatoires.

Concernant les cibles antigéniques de l'anti-PM/Scl, la prévalence de l'anti-PM/Scl100 dans notre étude est de 10,8%, ce qui se rapproche de la prévalence retrouvée par une étude polonaise (8%) (68). La prévalence de l'anti-PM/Scl75 est quant à elle de 8,1%, ce qui se rapproche de la prévalence retrouvée par une étude tunisienne (12%) (62) et par une étude polonaise (12%)(68).

13,9% de nos patients présentent l'anti-U1 RNP, ce qui concorde avec une étude mexicaine (10,8%) (64) et une étude française (9%) (65), par contre une prévalence de 20% a été notée dans une étude algérienne (61) et une étude marocaine (69).

Dans notre étude, une prévalence de 2,7% a été notée pour l'anti-NOR90, ce qui corrobore avec le résultat d'une étude Malaisienne (3,2%) (63) mais pas avec des études tunisienne (62), grecque (67) et polonaise (68) qui retrouvent une prévalence entre 6 et 17%.

La prévalence de l'anti-Ku varie entre 1 et 10% dans différentes études effectuées en Algérie (61), au Maroc (69), en Tunisie (62), en Allemagne (73), en Pologne (68), en France (65), en

Grèce (67), au Mexique (64) et aux États-Unis (65), par contre il est absent de notre cohorte, ceci est certainement dû au faible effectif de notre cohorte.

Concernant l'anti-PDGFR, sa prévalence est nulle dans notre étude, comme dans des études française (65), grecque (67) et malaisienne (63). Cet anticorps connu pour son implication dans la physiopathologie de ScS nécessite peut-être, pour sa détection, l'utilisation de techniques plus sensibles que celles employées en routine.

**Tableau IX : Tableau comparatif des différentes prévalences des auto-anticorps retrouvées dans notre série avec d'autres études.**

	Notre étude	Algérie	Maroc	Tunisie	Allemagne	Belgique	Pologne	France	Grèce	Malaisie	Mexique	US
AAN	95%	93,3%	86,5%	87%	94,2%	95%	94,2%	98,4%	97,7%	96,7%	100%	99,2%
Anti-Sc170	34,2%	54%	36,4%	52%	30,1%	15,7%	33,3%	35%	41,2%	32,2%	28,1%	22%
Anti-centromère (IFI)	23,6%	11,3%	9,5%		35,9%			18%	28,2%		29,5%	21%
Anti-CENP A	16,7%						23%		28,2%	6,5%		
Anti-CENP B	22,2%						23%		28,2%	9,7%		
Anti-CENP	24,3%	19%		25%		65,2%						
Anti-RNAPIII	13,5%	9,37%			3,8%	3,4%		4%		6,5%	1,4%	25%
Anti-Th/To	8,1%	2%		8%	0,2%		3,4%	1%	0%	0%		4%
Anti-Fibrillarine	5,4%	3,3%		11%	1,4%	1,1%	1,14%	2%	3,1%	9,7%		2%
Anti-NOR90	2,7%	0,7%		17%	0,7%		6,9%		6,1%	3,2%		
Anti-PM/Scl	13,5%	7,3%	12,5%		4,9%	7,9%		6%	3,1%		8,6%	3%
Anti-PM/Scl100	10,8%			6%			8,04%		1,5%	0%		
Anti-PM/Scl75	8,1%			12%			12,6%		3,1%	6,5%		
Anti-U1 RNP	13,9%	24,7%	20%		4,8%			9%			10,8%	7%
Anti-SSA	15,3%				6,8%							
Anti-Ro52	27%						26%		22,1%	32,2%		
Anti-SSB	13,8%	12,7%	0%		1,9%							
Anti-RO (52 et/ou 60)	41,2%	36,7%	26,7%									
Anti-Ku	0%	2,7%	6,7%	3%	1,2%		5,7%	2%	4,6%	6,5%	10,1%	1%
Anti-PDGFR	0%						0%		0%	0%		

#### 4. Associations clinico-biologiques:

Dans notre étude, l'anti-Scl70 est associé à la PID avec une valeur  $p$  de 0,01. Cette association a également été notée par une autre étude algérienne (61), une étude marocaine (69), une étude grecque (67), une étude allemande (73) et une étude japonaise (74).

Notre étude retrouve également une association entre l'anti-Scl70 et les ulcérations digitales avec une valeur  $p$  de 0,02. Cette association a également été notée par différentes études algérienne (61), allemande (73), japonaise (74), grecque (67) et brésilienne (71).

Diverses études démontrent que l'anti-Scl70 est également associé à d'autres caractéristiques cliniques comme la forme diffuse, l'atteinte œsophagienne, l'absence d'autres MAI et le pronostic défavorable (61) (67) (69) (71) (73) (74). Dans notre étude, malgré que les valeurs  $p$  calculées pour ces associations n'étaient pas statistiquement significatives, nous avons noté la présence de l'anti-Scl70 chez 60% des patients ayant la forme diffuse, et aucun patient parmi ceux ayant une MAI associée n'est positif pour l'anti-Scl70.

L'analyse de nos résultats ne retrouve pas d'associations cliniques aux auto-anticorps anti-CENP, anti-RNAPIII, anti-Th/To, anti-fibrillarine, anti-NOR90, anti-PM/Scl, anti-Ro et anti-SSB. Certaines études ne retrouvent pas d'associations non plus, mais d'autres retrouvent différentes associations résumées dans le **tableau X**. La discordance entre ces études et et la nôtre est certainement due au faible effectif de notre cohorte.

**Tableau X : Les associations cliniques des auto-anticorps d'après la littérature**

Auto- anticorps	Associations de notre étude	Associations d'autres études
<b>Anti-Scl70</b>	- PID - Ulcères digitaux	- dcScS (61) (67) (71) (73) (74). - Ulcères digitaux (61) (67) (71) (73) (74) - PID (61) (62) (69) (67) (73) (74) - Atteinte oesophagienne (61) - Moins de MAI associées (61)
<b>Anti-CENP</b>	Pas d'associations	- lcScS (61) (62) (67) (69) (73) (74) - Nécroses digitales (62) - HTAP (73) - moins de PID (67) (74) (64) - moins d'atteinte musculaire (64) - moins d'atteinte articulaire (69) (74)
<b>Anti-RNAP III</b>	Pas d'associations	- dcScS (73) (74) (75) - HTAP (62) - Atteinte rénale (74)

<b>Anti- fibrillarine</b>	Pas d'associations	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dcScS (73) (76)</li> <li>- HTAP (61) (77) (78)</li> <li>- Atteinte musculaire (73) (76) (77)</li> <li>- Moins de PID (74)</li> <li>- Moins d'arthrite (74)</li> <li>- Atteinte digestive (76)</li> </ul>
<b>Anti-Th/To</b>	Pas d'associations	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Moins d'ulcères digitaux (61)</li> <li>- PID (78)</li> <li>- HTAP (78)</li> <li>- Atteinte gastro-intestinale (78)</li> </ul>
<b>Anti-NOR90</b>	Pas d'associations	<ul style="list-style-type: none"> <li>- lcScS (67)</li> <li>- PID (67)</li> <li>- HTAP (61) (62)</li> </ul>
<b>Anti-Ku</b>	Pas d'associations	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HTAP (64)</li> <li>- Atteinte musculaire (73) (75) (79)</li> </ul>
<b>Anti-U1RNP</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- lcScS (80)</li> <li>- PID (80)</li> <li>- Atteinte articulaire (61) (74) (80)</li> </ul>
<b>Anti-PM/Scl</b>	Pas d'associations	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dcScS (72)</li> <li>- Calcinose (81)</li> <li>- PID (72)</li> <li>- Moins d'atteinte articulaire (61)</li> <li>- Arthrite (72) (81)</li> <li>- Atteinte musculaire (61) (64) (69) (81)</li> <li>- MAI associée (81)</li> </ul>
<b>Anti-SSA</b>	Pas d'associations	<ul style="list-style-type: none"> <li>- lcScS (61)</li> <li>- PID (73)</li> <li>- Syndrome sec (61) (73)</li> <li>- Atteinte articulaire (69)</li> <li>- Atteinte musculaire (69)</li> </ul>
<b>Anti-Ro52</b>	Pas d'associations	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Arthrite (67)</li> <li>- MAI associée (63)</li> </ul>
<b>Anti-SSB</b>	Pas d'associations	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HTAP (61)</li> <li>- Syndrome sec (73)</li> <li>- Atteinte musculaire (73)</li> </ul>

# ***CONCLUSION***

La sclérodémie systémique est une maladie auto-immune causée par le dysfonctionnement de trois types de cellules : la cellule endothéliale, le fibroblaste et les cellules immunitaires.

C'est une maladie rare, à prédominance féminine puisqu'elle est huit fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme, la maladie débute habituellement vers la quarantaine. Elle est caractérisée par l'existence de différentes formes (diffuse et limitée) et par un grand polymorphisme clinique. Les principaux signes cliniques sont le syndrome de Raynaud (90%), la sclérose cutanée (89%), l'atteinte articulaire (89%), la PID (52,4%), l'atteinte gastro-intestinale (69%), les télangiectasies (50%), l'atteinte musculaire (42%) et l'HTAP (12%).

Le bilan immunologique révèle la présence des AAN chez 95% des patients. Certains de ces anticorps sont spécifiques et sont donc d'un grand apport diagnostique : anti-Sc170 (34,2%), anti-CENP (24,3%), anti-RNAPIII (13,5%), anti-Th/To (8,1%) et anti-fibrillarine (5,4%). D'autres anticorps ne sont pas spécifiques mais juste associés à la maladie : anti-Ro (41,2%), anti-PM/Scl (13,9%), anti-U1RNP (13,9%), anti-SSB (13,8%) et anti-NOR90 (2,7%). Enfin, certains anticorps sont d'un intérêt pronostique du fait de leurs associations cliniques, c'est l'exemple de l'anti-Sc170 dans notre étude qui présente une association avec la survenue de la PID ( $p=0,01$ ) et des ulcères digitaux ( $p=0,02$ ).

La plupart de nos résultats sont en accord avec ceux des études réalisées sur différentes populations dont les populations maghrébines. En revanche, le faible effectif de notre cohorte ne nous a pas permis de mettre en évidence des associations clinico-biologiques rapportées par certaines études.

Pour des résultats plus concluants et en vue de la rareté de la ScS, il est souhaitable de réaliser une étude multicentrique incluant des patients en plus grand effectif de différentes provenances.

***REFERENCES***

***BIBLIOGRAPHIQUES***

1. Krieg T, Meurer M. Systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* mars 1988;18(3):457-81.
2. Assassi S, Varga J. Systemic Sclerosis (Scleroderma). In: *The Autoimmune Diseases* [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 18 déc 2019]. p. 575-605. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128121023000312>
3. Denton CP. Systemic Sclerosis. *Medicine (Baltimore).* oct 2002;30(10):36-41.
4. Rodnan GP. An Historical Account of the Study of Progressive Systemic Sclerosis (Diffuse Scleroderma). *Ann Intern Med.* 1 août 1962;57(2\_Part\_1):305.
5. Lescoat A, Cavalin C, Ehrlich R, Cazalets C, Ballerie A, Belhomme N, et al. The nosology of systemic sclerosis: how lessons from the past offer new challenges in reframing an idiopathic rheumatological disorder. *Lancet Rheumatol.* déc 2019;1(4):e257-64.
6. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* juill 2001;28(7):1573-6.
7. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* avr 2018;32(2):223-40.
8. Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Semin Arthritis Rheum.* févr 2008;37(4):223-35.
9. Zulian F, Cassidy JT. THE SYSTEMIC SCLERODERMAS AND RELATED DISORDERS. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology* [Internet]. Elsevier; 2011 [cité 20 déc 2019]. p. 414-37. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781416065814100251>
10. Carpentier PH, de Gaudemaris R. Épidémiologie de la sclérodémie systémique. *Rev Médecine Interne.* 1 déc 2003;24:367s.
11. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *The Lancet.* oct 2017;390(10103):1685-99.
12. Herrick AL. Systemic sclerosis: clinical features and management. *Medicine (Baltimore).* févr 2018;46(2):131-9.
13. Mouthon L. Sclérodémie systémique : de la physiopathologie au traitement. *Rev Médecine Interne.* déc 2007;28:S266-72.
14. Didier K, Robbins A, Antonicelli F, Pham BN, Giusti D, Servettaz A. Actualités dans la physiopathologie de la sclérodémie systémique : vers de nouvelles opportunités thérapeutiques. *Rev Médecine Interne.* oct 2019;40(10):654-63.
15. Ihn H. Autocrine TGF- $\beta$  signaling in the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Dermatol Sci.* févr 2008;49(2):103-13.

16. Stern EP, Denton CP. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin N Am*. août 2015;41(3):367-82.
17. Sanges S, Guerrier T, Launay D, Lefèvre G, Labalette M, Forestier A, et al. Role of B cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Rev Médecine Interne*. févr 2017;38(2):113-24.
18. Puzenat E., Aubin F., Humbert P. Sclérodémie systémique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris); 2010.
19. Hachulla E, Launay D. Sclérodémie systémique. EMC - Rhumatol-Orthopédie. sept 2005;2(5):479-500.
20. Lok C, Mouthon L, Ségard M, Richard M-A, Guillevin L. Les ulcères digitaux de la sclérodémie systémique. *Ann Dermatol Vénérologie*. nov 2011;138(11):762-8.
21. Guillevin L. Sclérodémie systémique: des pistes pour le futur. *Presse Médicale*. déc 2006;35(12):1892-3.
22. Guillevin L. Sclérodémie systémique: des pistes pour le futur. *Presse Médicale*. déc 2006;35(12):1892-3.
23. Sanchez O, Humbert M, Sitbon O, Nunes H, Garcia G, Simonneau G. Hypertension artérielle pulmonaire associée aux connectivites. :14.
24. Lamzef L, Tazi Mezalek Z, Harmouche H, Maamar M, Adnaoui M, Aouni M. La sclérodémie systémique au Maroc : étude monocentrique de 65 cas. *Rev Médecine Interne*. juin 2012;33:S149-50.
25. Teixeira L, Servettaz A, Mehrenberger M, Noël L-H, Guillevin L, Mouthon L. Crise rénale sclérodémique. *Presse Médicale*. déc 2006;35(12):1966-74.
26. O'Callaghan CA. Manifestations rénales des maladies auto-immunes systémiques : diagnostic et traitement. *Néphrologie Thérapeutique*. juill 2006;2(3):140-51.
27. Admou B, Essaadouni L, Amal S, Arji N, Chabaa L, El Aouad R. Autoanticorps au cours de la sclérodémie systémique: intérêt clinique et approche diagnostique. *Ann Biol Clin (Paris)*. mai 2009;67(3):273-81.
28. Sobanski V. Les auto-anticorps, marqueurs immunologiques de l'hétérogénéité de la sclérodémie systémique. 2017. 374 p.
29. Fabien N, Rousset H. Diagnostic immunologique des sclérodémies. *Pathol Biol*. janv 2002;50(4):243-55.
30. Humbel R-L, André C, Chevaller A, Teste L, Abreu I. Groupe d'étude de l'auto-immunité (GEAI). 2010;60.
31. Fritzler MJ, Rattner JB, Luft LM, Edworthy SM, Casiano CA, Peebles C, et al. Historical perspectives on the discovery and elucidation of autoantibodies to centromere proteins

- (CENP) and the emerging importance of antibodies to CENP-F. *Autoimmun Rev.* févr 2011;10(4):194-200.
32. Mahler M, You D, Baron M, Taillefer SS, Hudson M, Fritzler MJ. Anti-centromere antibodies in a large cohort of systemic sclerosis patients: Comparison between immunofluorescence, CENP-A and CENP-B ELISA. *Clin Chim Acta.* oct 2011;412(21-22):1937-43.
  33. Goetz J. *Diagnostic immunologique des sclérodermies systémiques.* biotribune; 2003.
  34. Comacle P, Padelli M, Renaudineau Y, Youinou P. Quel est l'intérêt de la recherche des anticorps anti-nucléolaires dans la sclérodermie systémique ? *Immuno-Anal Biol Spéc.* août 2011;26(4):176-81.
  35. Hachulla E, Dubucquoi S. Intérêt des anticorps antinucléaires pour le diagnostic, la classification et le pronostic de la sclérodermie systémique. *Rev Médecine Interne.* juin 2004;25(6):442-7.
  36. Humbel R-L, Goetz J, Chevailler A, Johanet C, Paris CS-A, Chrétien P, et al. Groupe d'étude de l'auto-immunité (GEAI). *Rev Francoph Lab.* 2018;48.
  37. Ulanet DB, Wigley FM, Gelber AC, Rosen A. Autoantibodies against B23, a nucleolar phosphoprotein, occur in scleroderma and are associated with pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 15 févr 2003;49(1):85-92.
  38. Fertig N, Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Kuwana M, Lucas M, Medsger TA, et al. Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: A new serologic marker associated with pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum.* 15 juill 2009;61(7):958-65.
  39. Kuwana M. Circulating Anti-Nuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: Utility in Diagnosis and Disease Subsetting. *J Nippon Med Sch.* 2017;84(2):56-63.
  40. Hudson M, Pope J, Mahler M, Tatibouet S, Steele R, Baron M, et al. Clinical significance of antibodies to Ro52/TRIM21 in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R50.
  41. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, Rudnicka L. Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update. *Clin Rev Allergy Immunol.* févr 2020;58(1):40-51.
  42. Kaji K, Fertig N, Medsger TA, Satoh T, Hoshino K, Hamaguchi Y, et al. Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: A Novel Systemic Sclerosis-Related Antibody Associated With Diffuse Cutaneous and Skeletal Muscle Involvement: Novel SSc-Related Autoantibody Directed Against RuvBL1/2. *Arthritis Care Res.* avr 2014;66(4):575-84.
  43. Mihai C, Tervaert JWC. Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* févr 2010;69(2):319-24.
  44. Negi VS, Tripathy NK, Misra R, Nityanand S. Antiendothelial cell antibodies in scleroderma correlate with severe digital ischemia and pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol.* mars 1998;25(3):462-6.

45. Chizzolini C, Raschi E, Rezzonico R, Testoni C, Mallone R, Gabrielli A, et al. Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* juin 2002;46(6):1602-13.
46. Hénault J, Tremblay M, Clément I, Raymond Y, Sénécal J-L. Direct binding of anti-DNA topoisomerase I autoantibodies to the cell surface of fibroblasts in patients with systemic sclerosis: Antifibroblast Autoantibodies in SSc. *Arthritis Rheum.* oct 2004;50(10):3265-74.
47. Baroni SS, Luchetti M, Fraticelli P, Kazlauskas A, Gabrielli A. Stimulatory Autoantibodies to the PDGF Receptor in Systemic Sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;10.
48. Sato S, Hayakawa I, Hasegawa M, Takehara K, Fujimoto M. Function Blocking Autoantibodies Against Matrix Metalloproteinase-1 in Patients with Systemic Sclerosis. *J Invest Dermatol.* avr 2003;120(4):542-7.
49. Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Sclérodémie systémique : critères diagnostiques et de suivi. *Rev Rhum Monogr.* avr 2010;77(2):103-7.
50. Abdessemed A, Khaldoun N, Rezig AL. Critères de diagnostic et de classification des sclérodémies systémiques. :23.
51. Velier M. Thérapies cellulaires appliquées à la sclérodémie systémique : état des lieux & perspectives. 11 oct 2019;130.
52. Botzoris V, Drosos AA. Prise en charge du phénomène de Raynaud et des ulcères digitaux dans la sclérodémie systémique. *Rev Rhum.* 2011;6.
53. Pellar RE, Pope JE. Evidence-based management of systemic sclerosis: Navigating recommendations and guidelines. *Semin Arthritis Rheum.* juin 2017;46(6):767-74.
54. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1 août 2017;76(8):1327-39.
55. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Sclérodémie systémique : progrès récents. *Rev Rhum.* 1 oct 2015;82(5):291-7.
56. Bussone G, Albiero A, Mouthon L. Sclérodémie systémique. *EMC - Angéiologie.* oct 2012;7(1):1-14.
57. Allanore Y. Avancées thérapeutiques dans l'atteinte interstitielle pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique. *Rev Rhum Monogr.* juin 2018;85(3):165-70.
58. Hachulla E. Le nintedanib dans le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique : un espoir justifié ? *Rev Médecine Interne.* déc 2019;40(12):775-7.

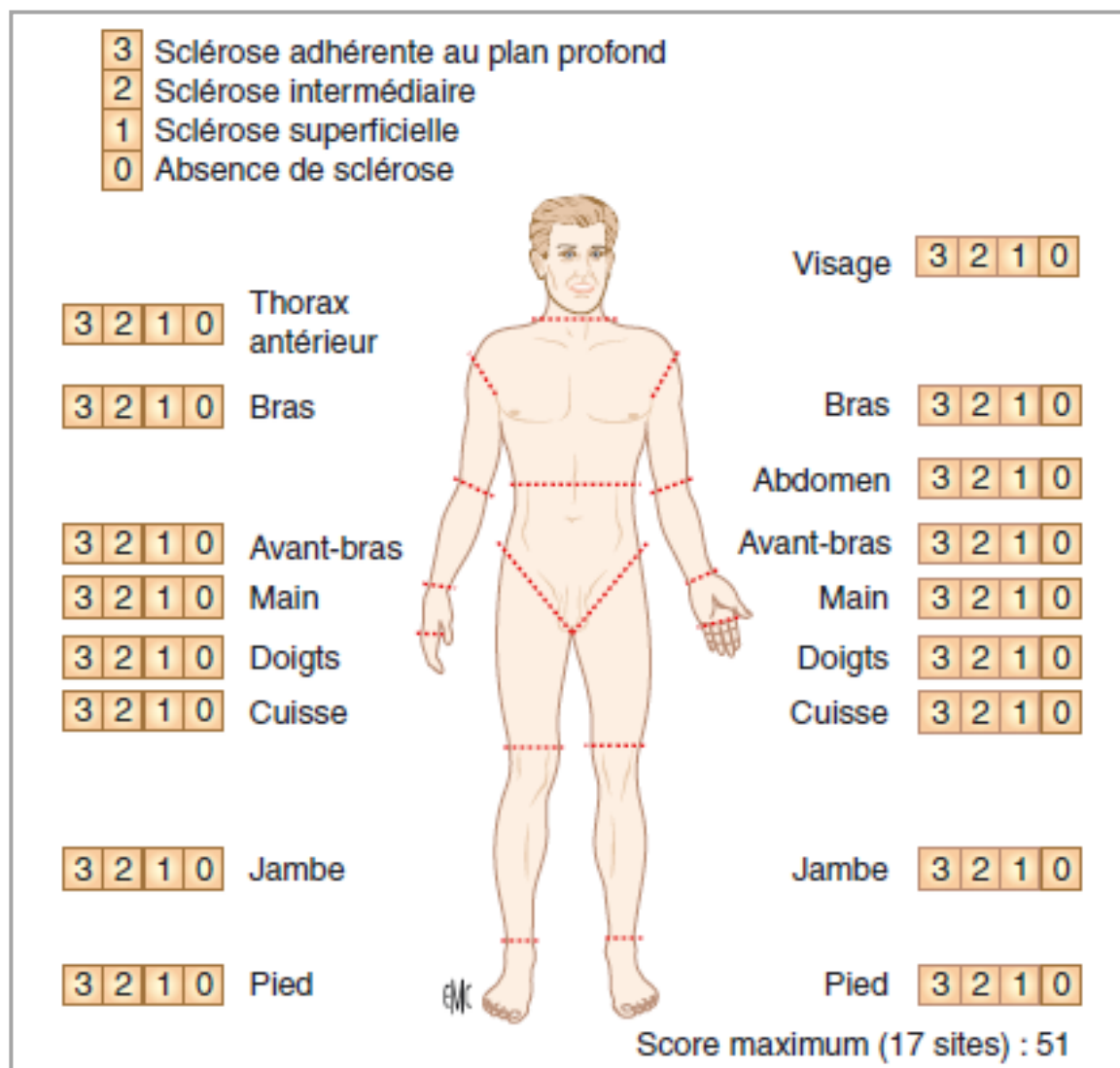
59. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE, the Scleroderma Algorithm Group. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol.* nov 2018;70(11):1820-8.
60. Prasse A, Bonella F, Müller-Ladner U, Witte T, Hunzelmann N, Distler J. [Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease]. *Z Rheumatol.* avr 2020;79(3):294-303.
61. Tahiat A, Allam I, Abdessemed A, Mellal Y, Nebbab R, Ladjouze-Rezig A, et al. Autoantibody profile in a cohort of Algerian patients with systemic sclerosis. *Ann Biol Clin.* 2020;8.
62. Bani W, Ben Seif M, Ben Ghorbel I, Laadhar L, Ben Salem T, Ayadi I, et al. Intérêt des autoanticorps au cours de la sclérodermie systémique. *Rev Médecine Interne.* juin 2019;40:A143-4.
63. Sujau I, Ng CT, Sthaneshwar P, Sockalingam S, Cheah TE, Yahya F, et al. Clinical and autoantibody profile in systemic sclerosis: baseline characteristics from a West Malaysian cohort. *Int J Rheum Dis.* mai 2015;18(4):459-65.
64. Rodriguez-Reyna TS, Hinojosa-Azaola A, Martinez-Reyes C, Nuñez-Alvarez CA, Torrico-Lavayen R, García-Hernández JL, et al. Distinctive autoantibody profile in Mexican Mestizo systemic sclerosis patients. *Autoimmunity.* nov 2011;44(7):576-84.
65. Meyer OC, Fertig N, Lucas M, Somogyi N, Medsger TA. Disease subsets, antinuclear antibody profile, and clinical features in 127 French and 247 US adult patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* :7.
66. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, Meurer M, et al. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. :8.
67. Liaskos C, Marou E, Simopoulou T, Barmakoudi M, Efthymiou G, Scheper T, et al. Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis. :9.
68. Wielosz E, Dryglewska M, Majdan M. Serological profile of patients with systemic sclerosis. *Postepy Hig Med Dosw.* :5.
69. Hajer JOULAL. Profil immunoclinique de la sclérodermie systémique [Thèse 083]. CADI AYYAD-Faculté de Médecine MARRAKECH; 2018.
70. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, Campillo-Grau M, et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: Clinical Pattern According to Cutaneous Subsets and Immunological Status. :12.
71. Skare TL, Fonseca AE, Luciano AC, Azevedo PM. Autoanticorpos em esclerodermia e sua associação ao perfil clínico da doença: estudo em 66 pacientes do sul do Brasil. *An Bras Dermatol.* déc 2011;86(6):1075-81.
72. Margot A, Smet J, Soyfoo S. Facteurs Anti-Nucléaires " Non-Identifiés " dans la sclérodermie systémique. *Rev Med Brux.* 2016;7.

73. Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G, Melchers I, Meurer M, Reichenberger F, et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German network for systemic scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R172.
74. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, Tojo T, Homma M. Clinical and Prognostic Associations Based on Serum Antinuclear Antibodies in Japanese Patients with Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum.* janv 1994;37(1):75-83.
75. Kuwana M, Okano Y, Pandey JP, Silver RM, Fertig N, Medsger TA. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of Anti-RNA polymerase III antibody: Analytical accuracy and clinical associations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* août 2005;52(8):2425-32.
76. Benyamine A, Bardin N, Bernit E, Gomez C, Mazodier K, Kaplanski G, et al. Caractéristiques cliniques associées aux anticorps anti-fibrillarine. *Rev Médecine Interne.* déc 2015;36:A61-2.
77. Aggarwal R, Lucas M, Fertig N, Oddis CV, Medsger TA. Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* avr 2009;60(4):1112-8.
78. Steen VD. Autoantibodies in Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* août 2005;35(1):35-42.
79. Rozman B, Cucnik S, Sodin-Semrl S, Czirjak L, Varju C, Distler O, et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in patients with systemic sclerosis: a European EUSTAR-initiated multi-centre case-control study. *Ann Rheum Dis.* 30 nov 2007;67(9):1282-6.
80. Ihn, Yamane, Yazawa, Kubo, Fujimoto, Sato, et al. Distribution and antigen specificity of anti-U1RNP antibodies in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol.* août 1999;117(2):383-7.
81. D'Aoust J, Hudson M, Tatibouet S, Wick J, the Canadian Scleroderma Research Group, Mahler M, et al. Clinical and Serologic Correlates of Anti-PM/Scl Antibodies in Systemic Sclerosis: A Multicenter Study of 763 Patients: Anti-PM-1 $\alpha$  Antibodies and SSc Clinical Phenotype. *Arthritis Rheumatol.* juin 2014;66(6):1608-15.

# *ANNEXES*

# Annexe I

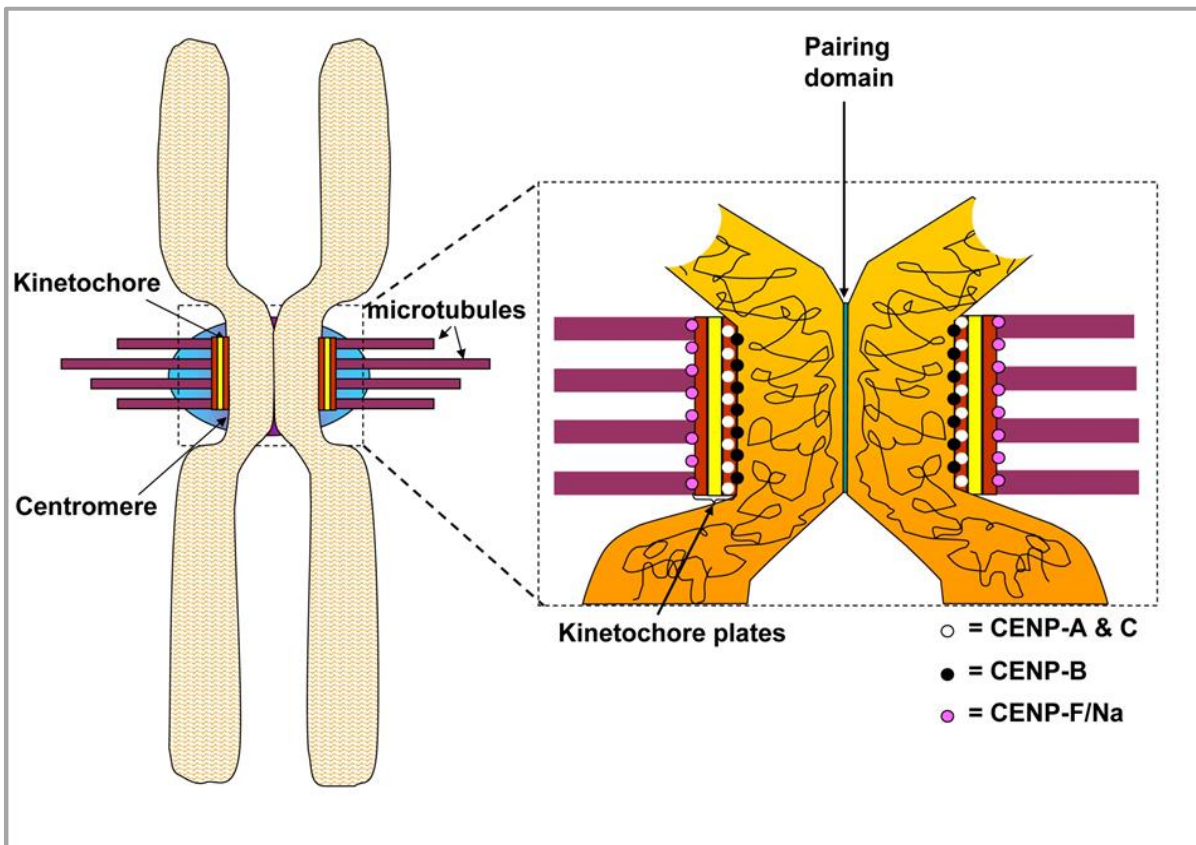
## Score de Rodnan



Ce score est une proposition de standardisation de mesure de l'atteinte de la peau ; il existe des variantes mais les différentes zones du corps sont cotées entre 0 et 3 en fonction de la possibilité de plissement de la peau. La somme des 17 sites à évaluer indique un nombre qui définit le score à un moment donné (allant de 0 à 51). Cette mesure demande un certain entraînement.

## Annexe II

Schéma montrant la localisation des antigènes CENP du kinétochore.



## **Annexe III**

### **Critères de classification de la sclérodermie systémique de l'American Rheumatism Association (ARA) de 1980.**

<p><b>Critère majeur</b></p> <p>Sclérose cutanée proximale</p>
<p><b>Critères mineurs</b></p> <p>Sclérodactylie</p> <p>Cicatrices digitales, pertes de substance</p> <p>Fibrose pulmonaire des bases</p>
<p><b>Sclérodermie systémique si un critère majeur ou deux critères mineurs</b></p>

## Annexe IV

### Définition des sous-groupes de sclérodermies systémiques proposée par LeRoy et al. (1988).

<u>Sclérodermie systémique cutanée diffuse</u>	<u>Sclérodermie systémique cutanée</u>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sujet jeune</li><li>• Syndrome de Raynaud ayant débuté moins d'un an avant le début des signes cutanés (sclérose ou oedème)</li><li>• Atteinte sclérodermique acrale et proximale<ul style="list-style-type: none"><li>• Crissements tendineux</li></ul></li><li>• Atteinte précoce et significative des viscères : pneumopathie interstitielle, insuffisance rénale oligurique, atteinte gastro-intestinale diffuse, atteinte myocardique<ul style="list-style-type: none"><li>• Absence d'anticorps anti-centromère</li></ul></li><li>• Capillaroscopie: dilatations et destructions capillaires</li><li>• Ac anticorps anti-isomérase I (30% des patients)</li></ul>	<p style="text-align: center;"><u>limitée</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Syndrome de Raynaud depuis des années</li><li>• Atteinte cutanée acrale: limitée aux extrémités (mains, pieds, avant-bras) et à la face, ou absente (forme limitée sine scléroderma)</li><li>• Atteinte tardive de la vascularisation pulmonaire (HTAP), avec ou sans pneumopathie interstitielle, calcinose cutanées, télangiectasies</li><li>• Incidence élevée d'anticorps anti-centromères ( 70-80 % des patients)</li><li>• Capillaroscopie: dilatations capillaires le plus souvent sans zones désertes</li></ul>

## Annexe V

### **Critères de diagnostic de sclérodermie systémique (d'après LeRoy et al.), 2001.**

#### **Critères de sclérodermies systémiques limitées**

- Phénomène de Raynaud objectif\* + capillaroscopie de type sclérodermique\*\*, ou
  - Phénomène de Raynaud objectif\* + Autoanticorps spécifiques\*\*\*, ou
- Phénomène de Raynaud subjectif + capillaroscopie de type ScS + Auto-Ac spécifiques.

La sclérodermie systémique cutanée limitée doit avoir un des critères ci-dessus plus une atteinte cutanée distale.

#### **Critères de sclérodermies systémiques cutanées diffuses**

- Un des critères ci-dessus plus atteinte cutanée proximale

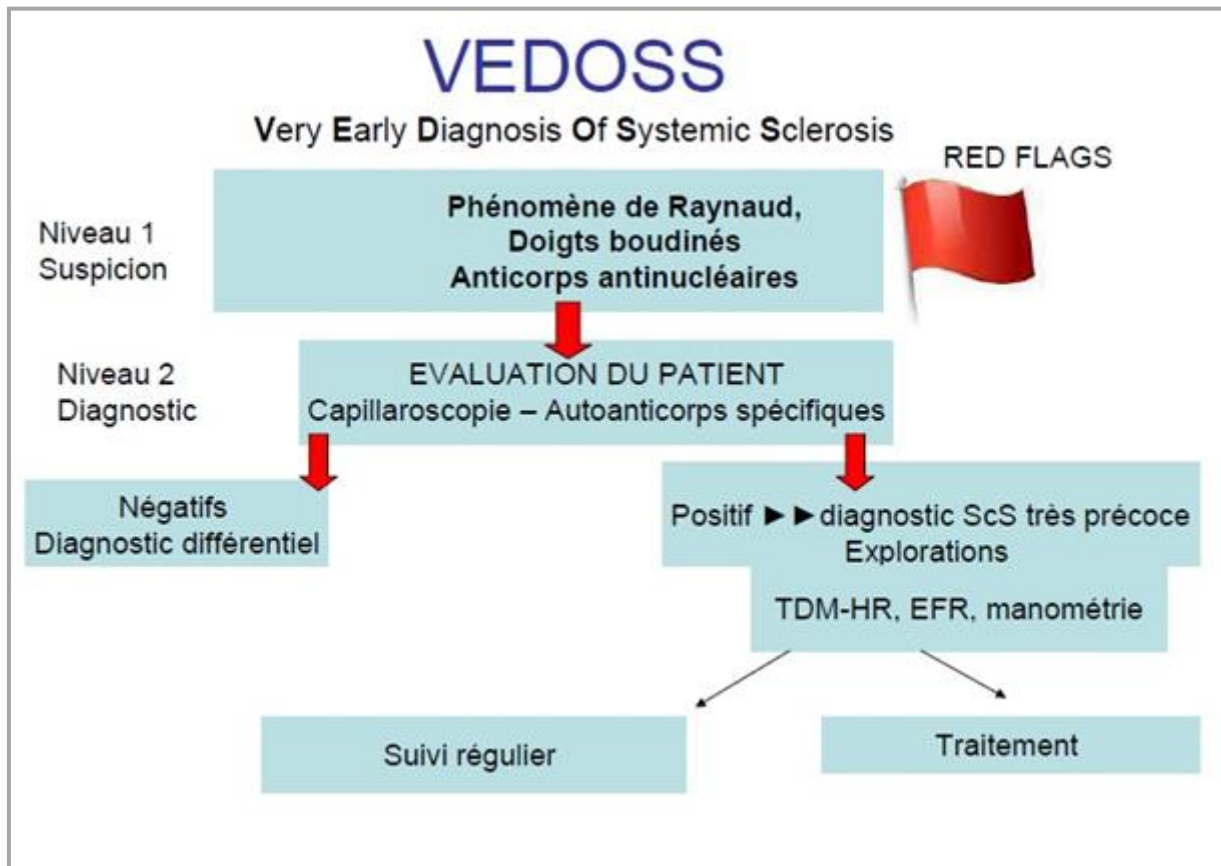
\* observation directe d'au moins 2 phases du phénomène de Raynaud (pâleur, cyanose, rougeur), ou mesure objective d'une réponse vasculaire anormale au froid.

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

\*\*\* anti-centromères, anti-topoisomérase I, anti-fibrillarine, anti-fibrilline, anti-RNA polymérase I ou III, anti-PM-Scl à un taux  $\geq 1/100$ .

## Annexe VI

Schéma : critères VEDOSS 2012.



## Annexe VII

### Fiche de renseignements (page 01)

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE MUSTAPHA				
Service d'Immunologie				
Chef de Service : Pr S.S. SALAH				
<b>FICHE DE RENSEIGNEMENTS</b> <b>Sclérodémie systémique</b>				
N° dossier :		N°ordre :		
Nom :	Prénom :	Sexe :	Age :	Date de naissance :
Profession :	Adresse :	N° téléphone :		
Date de prélèvement :	Hôpital/Service :	Cachet du médecin		
<b>Antécédents personnels et familiaux</b>				
Grossesses <input type="checkbox"/> Nombre : ..... Pertes fœtales : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Nombre : .....				
Autres : .....				
Maladie(s) autoimmune(s) associée(s) : .....				
Antécédents familiaux : .....				
<b>Forme clinique de la maladie et durée d'évolution</b>				
ScS cutanée limitée <input type="checkbox"/> ScS cutanée diffuse <input type="checkbox"/> ScS limitée <input type="checkbox"/>				
Année d'apparition du 1 <sup>er</sup> signe clinique ..... Année du diagnostic .....				
1 <sup>er</sup> signe clinique : .....				
<b>Atteintes cutanéomuqueuses</b>				
Sclérose cutanée <input type="checkbox"/> Score de Rodnan .....				
Nez effilé <input type="checkbox"/> Microstomie <input type="checkbox"/> Effacement des rides frontaux <input type="checkbox"/> Calcinose <input type="checkbox"/> Dyschromie <input type="checkbox"/>				
Syndrome sec <input type="checkbox"/> : Xérostomie <input type="checkbox"/> Xérophtalmie <input type="checkbox"/> BGSA : .....				
Déchaussement dentaire <input type="checkbox"/>				
<b>Atteintes vasculaires</b>				
Phénomène de Raynaud <input type="checkbox"/> Année d'apparition : .....				
Ulcérations digitales <input type="checkbox"/> Cicatrices <input type="checkbox"/> Nécroses digitales <input type="checkbox"/> Auto-amputations <input type="checkbox"/>				
Télangiectasies <input type="checkbox"/> Thromboses <input type="checkbox"/> veineuses <input type="checkbox"/> artérielles <input type="checkbox"/>				
Capillaroscopie : .....				
.....				
<b>Atteintes pulmonaires</b>				
Dyspnée <input type="checkbox"/> Stade NYHA ..... Toux sèche <input type="checkbox"/> Râles crépitants <input type="checkbox"/>				
Pneumopathie interstitielle <input type="checkbox"/> Si oui : aspect en TDM : Rayon de miel <input type="checkbox"/> Verre dépoli <input type="checkbox"/>				
EFR : Normale <input type="checkbox"/> Syndrome restrictif <input type="checkbox"/> CVF = .....				
HTAP <input type="checkbox"/> PAPs = .....mmHg				

## Fiche de renseignements (page 02)

### Atteintes digestives

Dysphagie  Si oui : liquides  solides  Pyrosis  RGO  Ballonnements   
Diarrhée  Constipation  Autres : .....

Conclusions des explorations (Manométrie, FOGD, TOGD) :

- Atteinte œsophagienne  préciser : .....
- Atteinte gastrique  préciser : .....
- Atteinte intestinale  préciser : .....
- Autres  préciser : .....

### Atteintes articulaires et osseuses

Arthralgies  Raideur  Arthrites  Si oui : Erosion  Ténosynovite   
Ostéolyse  Déformation  préciser : .....

### Atteintes cardiaques

Insuffisance cardiaque  Péricardite  Myocardite  Troubles du rythme  HTA   
Autres : .....

### Atteinte rénale

Crise rénale aiguë  Protéinurie > 0,5 g/24h  Insuffisance rénale  HTA

### Atteinte musculaire

Myasthénie  Myalgies  EMG : .....

Myolyse biologique  .....

### Atteintes neurologiques

Neuropathie périphérique  Atteinte des paires crâniennes  Préciser laquelle : .....

Atteinte du canal carpien  Autres : .....

### Autres signes cliniques

- .....
- .....
- .....
- .....

### Exploration biologique

#### 1. Autoimmunité

Anticorps anti nucléaires : .....

Autres autoanticorps : .....

#### 2. Autres : .....

### Traitement

.....

## Annexe VIII

### Formulaire de consentement

#### Formulaire de Consentement libre, éclairé

(Décret N°92-276 du 6 juillet 1992 portant code de déontologie médicale)

Nom : .....  
Prénom : .....  
Sexe : .....  
Date de naissance : .....  
Adresse : .....  
Numéro de tel : .....

Le Docteur ..... m'a proposé de participer à une étude intitulée :

.....  
.....

J'ai reçu **oralement et par écrit** toutes les informations nécessaires pour comprendre l'intérêt et le déroulement de l'étude, les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles.

J'ai pu poser toutes les questions nécessaires à la bonne compréhension de ces informations et j'ai reçu des réponses claires et précises.

J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant entre les informations reçues et ce consentement avant de prendre ma décision.

En foi de quoi, j'**accepte librement et volontairement de participer à cette recherche.**

J'accepte que les résultats de cette étude, qui seront toujours anonymes, soient diffusés à des fins scientifiques et en respectant les règles déontologiques de la communauté scientifique.

Par ailleurs, je pourrai éventuellement être sorti(e) de l'étude par le médecin s'il l'estime nécessaire.

#### Signature :

Je reconnais avoir lu le présent formulaire de consentement et consens volontairement à participer à ce projet de recherche. Je reconnais aussi que le responsable du projet a répondu à mes questions de manière satisfaisante et que j'ai disposé suffisamment de temps pour réfléchir à ma décision de participer. Je comprends que ma participation à cette recherche est totalement volontaire et que je peux y mettre fin en tout temps, sans pénalité d'aucune forme, ni justification à donner. Il me suffit d'en informer le responsable du projet.

Signature du participant :

Date : / / 2019.

## **Annexe IX**

### **Les Protocoles opératoires des techniques utilisées**

#### **Technique IFI sur cellules HEp-2/HEp-2000:**

La réalisation de cette technique se résume dans les étapes suivantes :

- Diluer les sérums au 1/80 (10 µl du sérum dans 790 µl du Tampon PBS).
- Déposer sur la lame 25 µl des contrôles positif (puits N°1) et négatif (puits N° 2) .
- Déposer 25 µl des échantillons préalablement dilués dans les autres puits.
- Incuber les lames à température ambiante, en chambre humide, pendant 30 minutes.
- Faire un premier lavage avec le PBS.
- Ajouter 25 µl du conjugué dans chaque puits.
- Incuber 30 minutes en chambre humide et à l'abri de la lumière.
- Faire des lavages avec le PBS.
- Ajouter une goutte de l'huile de montage, et placer les lames dans un microscope à fluorescence dans une chambre noire.

#### **Technique ELISA:**

La réalisation de cette technique se résume dans les étapes suivantes :

- Déposer 100 µl de chaque calibrateur, contrôles et de chaque sérum dilué au 1/100 dans les puits appropriés.
- Incuber 30 minutes à température ambiante.
- Laver 3 fois les puits avec 300 µl de tampon de lavage pour chaque puits à chaque lavage.
- Déposer 100 µl de conjugué (Ac anti IgG humaine couplé à la peroxydase) dans chaque puits.
- Incuber 30 minutes à température ambiante.
- Réaliser un deuxième lavage.
- Ajouter 100 µl de la solution substrat chromogène dans chaque puits.
- Incuber 30 minutes à température ambiante.
- Ajouter 100 µl de la solution d'arrêt (solution acide).

#### **Technique ImmunoDot:**

La réalisation de cette technique se résume dans les étapes suivantes :

- Placer une bandelette par patient dans chaque puits avec la face réactive au-dessus.
- Ajouter 2 ml de solution de lavage dans chaque puits et incuber pendant 5 min sur agitateur.

- Éliminer la solution contenue dans les puits.
- Dans chaque puits : ajouter 1,5 ml de diluant pour échantillon par puits.
- Ajouter 10 µl d'échantillon de sérum de patient et incuber 30 minutes sur agitateur.
- Laver avec 1,5 ml de tampon de lavage dans chaque puits (3 minutes sur agitateur), répéter 3 fois.
- Ajouter 1,5 ml de conjugué dans chaque puits et incuber 30 minutes sur agitateur.
- Laver avec 1,5 ml de tampon de lavage dans chaque puits (3 minutes sur agitateur), répéter 3 fois.
- Ajouter 1,5 ml de substrat dans chaque puits. Incuber 10 minutes sur agitateur.
- Éliminer la solution contenue dans les puits.
- Laver 3 minutes avec 1,5 ml de tampon de lavage dans chaque puits.
- Retirer les bandelettes des puits et les laisser sécher sur du papier absorbant pendant 30 minutes.

## **Annexe X**

### **Matériel pour la réalisation des différentes techniques**

#### **Technique IFI :**

Une lame de 10 puits contenant les cellules HEp-2 ou HEp-2000, un contrôle positif, un contrôle négatif, un conjuguée (anti-IgG couplé à un fluorochrome), un tampon PBS (phosphate buffered saline), des micropipettes réglables (100 µl et 1000 µl), une Chambre humide, des pissettes et lamelles, un microscope à fluoresce

#### **Technique ELISA :**

Kits réactifs ELISA : 16 Barrettes de 08 puits cotées par l'antigène cible, diluant d'échantillons, contrôles positif et négatif, 05 Calibreurs de concentration connues en auto-anticorps, tampon de lavage, conjugué (anti-IgG humaine marqué à la Peroxydase), substrat ou TMB (3,3', 5,5;- tetramethylbenzidine), solution d'arrêt (acide sulfurique), pipettes, embouts, papier absorbant, tubes pour réaliser la dilution, spectrophotomètre.

#### **Technique immunoDot :**

Membranes coatés par des antigènes purifiés, diluant d'échantillons, tampon de lavage, conjugué (anti IgG humaine conjugué à la peroxydase), substrat ou TMB (3,3', 5,5;- tetramethylbenzidine), solution d'arrêt (acide sulfurique), pipettes, embouts, agitateur, tubes pour réaliser la dilution, scanner optique.

## RESUME

La sclérodémie systémique (ScS) est une maladie auto-immune rare caractérisée par une vasculopathie, une atteinte fibroblastique et une dysfonction immunitaire. La physiopathologie complexe de cette maladie est responsable d'un polymorphisme clinique important et de la production d'un large panel d'auto-anticorps. La plupart des auto-anticorps retrouvés dans la ScS sont dirigés contre le noyau, ces anticorps anti-nucléaires (AAN) sont d'un grand intérêt diagnostique et pronostique.

L'objectif de cette étude est de déterminer le profil en AAN, mais aussi d'établir les caractéristiques cliniques et les associations cliniques des auto-anticorps chez les patients atteints de ScS.

Notre étude rétro-prospective a inclus 38 patients atteints de ScS. Un dépistage des AAN par IFI sur cellules HEp-2/HEp-2000 et une identification des cibles antigénique par ELISA et ImmunoDot ont été réalisés sur les sérums des patients.

Les patients présentent la forme cutanée limitée à 79% et la forme cutanée diffuse à 21%. Les principales manifestations cliniques sont le syndrome de Raynaud (90%), la sclérose cutanée (89%), l'atteinte articulaire (89%), l'atteinte musculaire (42%), la PID (52,4%) et l'HTAP (12%).

Les AAN sont retrouvés chez 95% des patients. L'identification des cibles révèle la présence de l'anti-Sc170 (34,2%), l'anti-CENP (24,3%), l'anti-RNAPIII (13,5%), l'anti-Th/To (8,1%), l'anti-fibrillarine (5,4%), l'anti-Ro (41,2%), l'anti-PM/Sc1 (13,9%), l'anti-U1RNP (13,9%), l'anti-SSB (13,8%) et l'anti-NOR90 (2,7%). L'auto-anticorps anti-Sc170 présente deux associations cliniques, à savoir la PID ( $p=0,01$ ) et les ulcères digitaux ( $p=0,02$ ).

**Mots-clés :** Sclérodémie systémique, Auto-anticorps, anticorps anti-nucléaires, manifestations cliniques, associations clinico-biologiques.

## ABSTRACT

Systemic sclerosis (SSc) is a rare autoimmune disease characterized by vasculopathy, fibroblastic damage and immune dysfunction. The complex pathophysiology of this disease is responsible for a clinically important polymorphism and the production of a large panel of autoantibodies. Most of the autoantibodies found in SSc are directed against the nucleus, these anti-nuclear antibodies (ANA) are of great diagnostic and prognostic interest.

The objective of this study is to determine the profile of ANA, but also to establish the clinical characteristics and clinical associations of autoantibodies in patients with SSc.

Our retrospective study included 38 patients with SSc. Screening for ANA by IFI on HEp-2/HEp-2000 cells and identification of antigenic targets by ELISA and ImmunoDot were performed on patients sera. 79% of patients have the limited cutaneous form and 21% have the diffuse cutaneous form. The main clinical manifestations are Raynaud's syndrome (90%), cutaneous sclerosis (89%), joint involvement (89%), muscle involvement (42%), ILD (52.4%) and PAH (12%).

ANA are found in 95% of patients. Target identification reveals the presence of anti-Sc170 (34.2%), anti-CENP (24.3%), anti-RNAPIII (13.5%), anti-Th/To (8.1%), anti-fibrillarin (5.4%), anti-Ro (41.2%), anti-PM/Sc1 (13.9%), anti-U1RNP (13.9%), anti-SSB (13.8%) and anti-NOR90 (2.7%). The anti-Sc170 antibody has two clinical associations, with ILD ( $p=0.01$ ) and digital ulcers ( $p=0.02$ ).

**Keywords:** Systemic scleroderma, Auto-antibodies, anti-nuclear auto-antibodies, clinical manifestations, clinico-biological associations.