

Université De Limoges

FACULTE DE MEDECINE

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 081290 0

ANNEE 2002

THESE N° 159/1

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Mr. AKRAM BEN SAID

Le 14 octobre 2002

**LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE EN MARTINIQUE
ETUDE RETROSPECTIVE A PROPOS DE 39 CAS**

DIRECTEUR DE THESE :

Professeur Serge ARFI

JURY :

Monsieur le Professeur Georges JEAN BAPTISTE :

Président

Monsieur le Professeur Hervé AZALOUX :

Juge

Monsieur le Professeur Serge ARFI :

Juge

Monsieur le Docteur Philippe GARSAUD :

Juge

Madame le Docteur Danielle CALES-QUIST :

Juge

Monsieur le Docteur Patrick NUMERIC :

Juge

LISTE DES PROFESSEURS A INSERER DANS VOTRE THESE

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel (C.S)	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERONTOLOGIE CLINIQUE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE - CHIRURGIE UROLOGIQUE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LEGER Jean-Marie	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE

NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BIOCHIMIE ET GENETIQUE MOLECULAIRE
MEDECINE INTERNE B, ENDOCRINOLOGIE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

LISTE FOURNIE A TITRE D'INFORMATION

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
ANTONINI Marie-Thérèse	PHYSIOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE
CHABLE Héléne	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	CHIRURGIE VISCERALE
ESCLAIRE Françoise	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
GILBERT Brigiitte	GENETIQUE
JULIA Annie	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
LAPLAUD Paul	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LEBOUTET Marie-Jo EN (CLD)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
PETIT Barbara	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
RONDELAUD Daniel	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
VERGNE-SALLE Pascale	RHUMATOLOGIE
YARDIN Catherine	BIOLOGIE-CELLULAIRE

CHEFS DE CLINIQUE-ASSISTANTS DES HOPITAUX

ALFIERI Alessandra	Neuro-chirurgie
BAERTICH Christian	Chirurgie orthopédique et traumatologie
BEN GHORBAL Yassine	Radiologie et imagerie médicale
BERKANE Vanessa	Radiologie et imagerie médicale
BONNIVARD Michel	C.T.C.V
BOURG Silvain	Chirurgie urologique et andrologie
CALY Hugues	Gynécologie-obstétrique
CHASTAGNER Catherine	Cardiologie
COCHU Grégoire	Chirurgie Orthopédique-traumatologie
DARTHOUT Nicolas	Psychiatrie adultes ESQUIROL
DAVIET Jean-Christophe	Rééducation fonctionnelle Rebeyrol

DENES Eric	Maladies infectieuses
DUTREUIL-DAVID Nathalie	O.R.L
EYRAUD Jean-Luc	Gynécologie-obstétrique
GALINAT Frédéric	Cardiologie
GALINAT Sophie	Médecine interne B Le Cluzeau
GOUGAM Thierry	Chirurgie Orthopédique-traumatologie
HOTTELART-ACHARD Carine	Néphrologie-hémodialyse
KETTERER Sophie	Pédiatrie
KHALIFA Nathaniel	O.R.L
LAOKPESSI Aklesso	Hépatogastro-entérologie
LASSANDRE Sandrine	Médecine interne A
LONGUET Olivier	Médecine interne A
LY-LE BRUN Valérie	Médecine interne B Le Cluzeau
MARSAUDON Xavier	Chirurgie digestive, endocrinienne...
MARTAILLE Jean-François	Cardiologie
MENETREY Céline	Pédiatrie
NORMAND Sandrine	Réanimation médicale
PECH DE LACLAUSE Brigitte	Chirurgie pédiatrique
PHANITAVONG Seng	Gynécologie-Obstétrique
PICHON Nicolas	Hépatogastro-entérologie
REBEYROTTE Isabelle	Rééducation fonctionnelle Rebeyrol
RULFI Jean-Yves	Ophthalmologie
SCOTTO DI FAZANO Claire	Rhumatologie
SPARSA Agnès	Dermatologie
THOUVENY Franck	Radiothérapie
VENAT Laurence	Oncologie médicale
VINCENT François	Pathologie respiratoire Le Cluzeau
VOGEL Edith	Pédo-psychiatrie ESQUIROL
YILDIZ Cengiz	C.T.C.V

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX ASSOCIE

MABROUK Tarek neurologie

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

AJZENBERG Daniel	Laboratoire de parasitologie
ANDRIAMIFIDY Louison	Anesthésiologie
	Anesthésiologie
DONNARD Magali	Hématologie clinique
DUCLOUX Thierry	Médecine nucléaire
DUFRESNE Eric	Anesthésiologie
FAUCHER Karine	Lab. de Biochimie
MAISONNETTE Franck	Chirurgie viscérale transpl.
PESTEIL Francis	Explorations Fonction. Phys
PEYCLIT Agnès	Anesthésiologie
POMMEPUY Isabelle	Anatomie-pathologique
ROBLET Denis	Anatomie-pathologique
SZELAG Jean-Christophe	Néphrologie-hémodialyse
TERRO Faraj	Lab. de cyto-histologie

ASSISTANTS ASSOCIES

BARRIERE Guislaine (31.10.02)	Biochimie
DIAGANA Mouhamadou Boubacar (31.08.02)	IENT
GALEA Horia Radu (31.08.02)	Lab. d'Immunologie
KORT Lotfi (31.08.02) renouvelable	Neurologie
LEPRIVEY-LORGEOT Valérie (31.08.02)	service Pr MENIER
VERBEKE Sandrine (31.08.02)	Médecine nucléaire

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie ANGLAIS

A Monsieur le Professeur Georges JEAN BAPTISTE.

Veillez accepter toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous faites de bien vouloir accepter la présidence de ce jury.

Puisse ce travail être à la hauteur de vos exigences et de votre rigueur.

A Monsieur le Professeur Hervé AZALOUX.

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Recevez le témoignage de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur Philippe GARSAUD

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Recevez le témoignage de notre gratitude.

A Madame le Docteur Danielle CALES- QUIST.

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Recevez le témoignage de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur Patrick NUMERIC.

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mon amicale reconnaissance et du profond plaisir que j'ai eu à travailler à vos côtés en tant qu'interne.

A Monsieur le Professeur Serge ARFI.

Nous vous remercions d'avoir dirigé et encouragé ce travail.

Recevez le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A Mon Grand- Père.

Tu es parti, tu me manques.
Pour ton grand plaisir, je te dédie spécialement cette thèse.

A Mes Parents.

Pour votre dévouement sans faille et en témoignage de tout mon amour.

A Mes Frères.

Malgré les kilomètres qui nous séparent, la fraternité et l'amour nous ont toujours rapprochés.

A Céline.

Témoignage de ma passion et de mon amour.
Pour le bonheur de vivre avec toi.

A Toute Ma Famille.

A La Tunisie.

Mon pays, que je n'oublierais jamais.

Au Docteur Pierre DAOUDAL.

Pour votre aide et votre soutien paternel si précieux.

Au Docteur Isabelle SAINT-CYR.

Pour votre aide, recevez le témoignage de notre gratitude.

A Lucie, Mylène, Sandra, Viviane et Cécile.

Merci de votre aide.

Au Personnel Des Archives du CHU de Fort de France.

Au Département D'informatique Médicale du CHU de Fort de France.

A Mes Amis Tunisiens, Français et Antillais.

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	18
2. DEFINITION ET ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES	19
2.1 DEFINITION	19
2.2 EPIDEMIOLOGIE	19
2.2.1 -MORTALITE ET SURVIE	19
2.2.2 -ASPECT GENETIQUE	19
2.2.2.1 -Influences ethniques	20
2.2.2.2 -HLA : données moléculaires	20
2.2.2.3 -Etudes familiales	20
2.2.3 -ASPECTS ENVIRONNEMENTAUX : SCLERODERMIES INDUITES	20
2.2.4 -SCLERODERMIE SYSTEMIQUE ET CANCER	20
3. CRITERES	21
4. CLASSIFICATION DES SCLERODERMIES SYSTEMIQUES	22
4.1. FORME CUTANEE DIFFUSE	22
4.2. FORME CUTANEE LIMITEE	22
4.3. SCLERODERMIE LOCALISEE	24
5. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES	25
5.1. MALADIE DU COLLAGENE	25
5.2. MALADIE VASCULAIRE	24
5.3. MALADIE IMMUNOLOGIQUE	26
5.3.1. -ANOMALIE CELLULAIRE	26
5.3.1.1. - Lymphocytes T	26
5.3.1.2. - Lymphocytes B	26
5.3.1.3. - La microchimérisme materno-fœtal	27
5.3.2. -CYTOKINES	27
5.4. AUTRES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES	27
5.4.1. -ELEVATION DE L'HOMOCYSTEINE PLASMATIQUE	28
5.4.2. -DIMINUTION DES TAUX DES DHEA CHEZ LES FEMMES MENOPAUSEES ATTEINTES DE SSc	28
6. DIAGNOSTIC CLINIQUE	28
6.1. SYNDROME DE RAYNAUD	28
6.2. ATTEINTE DERMATOLOGIQUE	29-31
6.3. ATTEINTE DIGESTIVE	32
6.3.1. -ATTEINTE OESOPHAGIENNE	33
6.3.2. -ATTEINTE DE LA CAVITE BUCCALE	34
6.3.3. -ATTEINTE GASTRIQUE	34
6.3.4. -ATTEINTE DU GRELE	34
6.3.5. -ATTEINTE COLIQUE	34
6.3.6. -ATTEINTE HEPATIQUE	35
6.3.7. ATTEINTE PANCREATIQUE	35
6.4. ATTEINTE PULMONAIRE	35
6.4.1. - HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE	35

6.4.2. – FIBROSE PULMONAIRE	36
6.5. ATTEINTE RENALE	37-38
6.6. ATTEINTE CARDIAQUE	39
6.7. ATTEINTE ARTICULAIRE	40
6.8. ATTEINTE OSSEUSE	42
6.9. ATTEINTE MUSCULAIRE	43
6.10. ATTEINTE ENDOCRINIENNE	43
6.11. ATTEINTE NEUROPSYCHIATRIQUE	43
6.12. EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE	44
7. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	44-46
8. MODES DE PRESENTATION DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE	46
9. EVOLUTION ET PRONOSTIC	48
10.SCLERODERMIE SYSTEMIQUE ET ETHNIE	49
11.SCLERODERMIE SYSTEMIQUE ET GROSSESSE	50
11.1. INFLUENCE DE LA SSc SUR LA GROSSESSE	50
11.2. INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR LA SSc	51
11.3. PRISE EN CHARGE DE LA GROSSESSE	51-52
11.3.1. LA CONSULTATION PRECONCEPTIONNELLE	51
11.3.2. PRISE EN CHARGE DE LA GROSSESSE AU COURS DE LA SSc	52
11.3.3. L'ACCOUCHEMENT	52
11.3.4. LE POST-PARTUM	52
12.TRAITEMENT DE SCLERODERMIE SYSTEMIQUE	53
TRAITEMENTS GENERAUX	53
12.1.1. – LES MESURES GENERALES	53
12.1.2. – LA CORTICOTHERAPIE GENERALE	53
12.1.3. – LA D-PENICILLAMINE	53
12.1.4. – LE METHOTREXATE	54
12.1.5. – L'INTERFERON	54
12.1.6. – LA CYCLOSPORINE	54
12.1.7. – L'ETANERCEPT	55
12.1.8. – PHOTOPHERESE EXTRA-CORPORELLE	55
12.1.9. – GREFFE DE MOELLE	55
12.1.10.– TRANSPLANTATION PULMONAIRE	57
12.2. TRAITEMENTS DES MANIFESTATIONS SCLERODERMIQUES	57
12.2.1. – LE SYNDROME DE RAYNAUD	57
12.2.2. – LES ATTEINTES MUSCULO-SQUELETTIQUES	58
12.2.3. – LES ATTEINTES DIGESTIVES	58
12.2.4. – L'ATTEINTE CUTANEE LOCALISEE	59
12.2.5. – L'ATTEINTE PULMONAIRE	59
12.2.6. – LES ATTEINTES RENALE ET CARDIAQUE	60

13. ETUDE DE LASCLERODERMIE SYSTEMIQUE EN MARTINIQUE	61
13.1. MATERIELS ET METHODES	61
13.1.1. – POPULATION ETUDIEE	61
13.1.2. – TYPE DE L'ETUDE	61
13.1.3. – MODE DE SELECTION	61
13.1.4. – RECUEIL DES INFORMATIONS CONCERNANT LES PATIENTS	62
13.1.5. - METHODE STATISTIQUE	62
13.1.6. – RESULTATS	62
13.2. LES CAS DE SCLERODERMIE SYSTEMIQUE EN MARTINIQUE	63 -109
13.3. RESULTATS DETAILLES	116
13.3.1. – ASPECT EPIDEMIOLOGIQUE	116
13.3.2. - ATTEINTE CUTANEE	116
13.3.3. -ATTEINTE DIGESTIVE	117
13.3.3.1. – Atteinte oesogastrique	117
13.3.3.2. – Atteinte colo-rectale	117
13.3.4. – ATTEINTE PULMONAIRE	117
13.3.5. – ATTEINTE RENALE	118
13.3.6. – ATTEINTE CARDIAQUE	118
13.3.7. – ATTEINTE RHUMATOLOGIQUE ET OSSEUSE	118
13.3.8. – ATTEINTE MUSCULAIRE	119
13.3.9. – AUTRES ATTEINTES CLINIQUES	119
13.3.10.-LES SYNDROMES DE CHEVAUCHEMENT	119
13.3.11.– SUR LE PLAN BIOLOGIQUE	119
13.3.12.– SUR LE PLAN EVOLUTIF ET PRONOSTIQUE	120
13.3.12.1.– Atteinte cutanée	120
13.3.12.2.– Atteinte digestive	120
13.3.12.3.- Atteinte pulmonaire	120
13.3.12.4.– Evolution de SSc graves en Martinique	120
13.3.13.– SSc ET GROSSESSE	121
13.3.14.– SUR LE PLAN THERAPEUTIQUE	122
13.4. DISCUSSION	123
13.4.1. –SITUATION DU PROBLEME	123
13.4.2. –ANALYSE DE LA METHODOLOGIE	123
13.4.2.1. – Les points faibles	123
13.4.2.2. – Les points forts	123
13.4.3. –COMPARAISON DE NOS RESULTATS A CEUX DE LA LITTERATURE	124
13.4.3.1. – Sur le plan épidémiologique	124
13.4.3.2. – Sur le plan cutané	124
13.4.3.3. – L'atteinte digestive	124
13.4.3.4. – L'atteinte pulmonaire	125
13.4.3.4.1. – l'HTAP	125
13.4.3.4.2. – la fibrose pulmonaire	125
13.4.3.5. – L'atteinte rénale	125
13.4.3.6. – L'atteinte cardiaque	125
13.4.3.7. – L'atteinte rhumatologique	126
13.4.3.8. – Sur le plan biologique	126
13.4.3.9. – Sur le plan évolutif et pronostique	126
13.4.3.10.–Discussion dans le cadre desSSc graves	127
13.4.3.11.– SSc et grossesse	127
13.4.3.12.–Sur le plan thérapeutique	127

13.4.4. –CONDUITE A TENIR DEVANT UNE SUSPICION DE SSc	129-130
13.4.4.1. – Une évaluation clinique	129
13.4.4.2. – Une évaluation paraclinique	129-130
14. CONCLUSION	132
15. ANNEXES	133-140
16. BIBLIOGRAPHIE	141-152

1. INTRODUCTION

- La sclérodermie est une connectivite qui se manifeste par une microangiopathie accompagnée de fibrose touchant la peau, le tube digestif, le poumon, le cœur, le rein et l'appareil locomoteur. Il s'agit d'une maladie orpheline, puisque rare et de physiopathologie encore mal connue.
- L'atteinte cutanée est la localisation principale, la rapidité de l'extension cutanée et l'atteinte viscérale conditionnent le pronostic.
- Cette maladie peut toucher toutes les ethnies, elle est plus fréquente chez la femme.
- Selon la classification de Leroy et Coll., il existe plusieurs formes de sclérodermie ; nous nous intéresserons dans notre étude à la sclérodermie systémique et particulièrement en Martinique en sachant qu'il n'y a eu aucun travail effectué sur cette maladie aux Antilles.
- On sait que certaines maladies systémiques ont une expression particulière selon le terrain sur lequel elles surviennent. Citons le Lupus érythémateux disséminé qui est plus fréquent aux Antilles et plus grave chez les noirs américains.
- Dans notre travail sur la sclérodermie systémique en Martinique, nous nous baserons sur une étude rétrospective visant à déterminer les particularités et le pronostic dans cette population.
- La première partie de ce travail comporte un rappel des généralités sur la sclérodermie.
- En deuxième partie, nous nous proposerons à travers une étude rétrospective de 39 patients suivis entre 1980 et 2002 de dresser un récapitulatif des atteintes organiques les plus fréquentes, de la rapidité évolutive de la maladie aux Antilles.
- Nous terminerons par une comparaison des résultats de l'étude aux données de la littérature.

2. DEFINITION ET ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

2.1 DEFINITION

- La sclérodermie est une affection généralisée du tissu conjonctif, des artéριοles et des micro vaisseaux, caractérisée par une fibrose et une oblitération vasculaire pouvant toucher la peau, le tube digestif, le poumon, le cœur, les reins et l'appareil locomoteur. L'atteinte cutanée est la localisation principale ; elle est faite d'une infiltration du derme avec augmentation en taille et en nombre des faisceaux de collagène. L'extension cutanée de la sclérodermie constitue un facteur de mauvais pronostic et s'accompagne d'une augmentation du risque d'atteinte viscérale (1,2).

2.2 EPIDEMIOLOGIE

- La sclérodermie est une maladie rare, sa prévalence est hautement variable selon les études, estimée entre 28 et 253 cas par million d'habitants adultes (3). Son incidence est elle aussi très variable entre 2,3 et 16 nouveaux cas par million d'habitants et par an (3).

- La maladie débute le plus souvent entre 40 et 50 ans. Pour les femmes, le début est plus précoce, entre 30 et 39 ans (3), sa survenue avant l'âge de 20 ans s'observe dans moins de 10 % des cas (4), sa fréquence chez les enfants est estimée à 1,5 % (5). Il existe une très nette prédominance féminine estimée selon les études entre 2,7 et 6 femmes pour 1 homme (6). Dans certaines séries, ce chiffre est plus élevé allant jusqu'à 14/1 (7) ou 50/1 (8).

- La période d'activité génitale semble influencer soit du fait des grossesses elles-mêmes et des perturbations hormonales et immunologiques qu'elles induisent, soit du fait du statut hormonal et notamment des taux d'œstrogènes (6).

2.2.1 -MORTALITE ET SURVIE

- La mortalité annuelle moyenne aux Etats Unis est située entre 2,1 et 2,8 par million d'habitants (1). Elle varie selon l'âge passant de 0,04 par million d'habitants âgés de moins de 15 ans à 9,21 entre 65 et 74 ans (9). L'âge supérieur à 30 ans lors du diagnostic et le sexe masculin semblent être associés à un pronostic moindre (10). Les 2/3 des atteintes viscérales sévères apparaissent dans les 6 années suivant le diagnostic (11). Dans une étude de cohorte de PITTSBURG 1883 patients atteints de sclérodermie systémique ont été suivis pendant 20 ans, le taux de survie retrouvé était de 78% à 5 ans, de 64% à 10ans, de 53% à 15 ans et de 40% à 20 ans (10).

- Le développement de thérapeutiques efficaces a permis de modifier le pronostic notamment rénal, actuellement ce sont les complications cardio-pulmonaires, fibrose et hypertension artérielle pulmonaire qui semblent être responsables de la plus grande mortalité (11,12).

2.2.2 -ASPECT GENETIQUE

2.2.2.1 -Influences ethniques :

- Il existe des différences de prévalence de la sclérodermie systémique selon l'ethnie. Une fréquence accrue est observée chez les Indiens Choctaw d'Oklahoma (13). Aux Etats-Unis, les sujets afro-américains semblent être les plus touchés, de façon plus précoce et plus sévère que les sujets caucasiens

(14,15). Le profil de production d'anticorps anti RNP, d'anticorps anti centromères et d'anticorps anti-SCL-70 varie également selon les ethnies. Ces variations pourraient être en rapport avec une distribution différente des groupes HLA (16).

2.2.2.2 -HLA : données moléculaires

- Il n'existe pas liaison entre molécules HLA et sclérodémie systématique, commune aux différentes populations étudiées (17).

- Aux Etats-Unis, une association positive avec l'antigène HLA-B35 et DR1 a été retrouvée ; certaines variations inter-ethniques sont notées : DR 1 ET DR 52 chez les Caucasiens, DR 6 chez les sujets noirs. Une association a également été retrouvée entre SSc et HLA classe III principalement avec un déficit en fraction C4 du complément (18).

2.2.2.3 -Etudes familiales

- Plusieurs cas de sclérodémies systémiques familiales ont été rapportés chez des parents du premier degré, dont certains cas chez des jumeaux (19). La fréquence des anticorps anti-nucléaires est augmentée chez les parents du 1^{er} degré, en revanche la fréquence des anticorps anti centromères et anti SCL-70 ne semble pas augmentée chez les parents non malades (20).

- Une étude prospective américaine dans 3 cohortes de patients (2 au TEXAS et 1 au MICHIGAN) a démontré que la sclérodémie systémique survient plus fréquemment de façon significative dans les familles sclérodémiques (1,6%) que dans la population générale (0,026%). Une histoire familiale de la sclérodémie systémique est le plus grand facteur de risque identifié, cependant le risque absolu pour chaque membre de la famille reste inférieur à 1% (21).

- L'existence d'une SSc chez un des parents au premier degré demeure toutefois un facteur de risque très important et le risque relatif est de 13 à 15 (21).

2.2.3 -ASPECTS ENVIRONNEMENTAUX : SCLERODERMIES INDUITES (22,23,24)

- Les agents d'environnement agissent en conjonction avec les différentes classes de molécules du système HLA pour induire la maladie. Pour un certain nombre d'entre eux, la simple exposition semble insuffisante pour déclencher la maladie. Le **tableau I** illustre la relation entre les syndromes sclérodémiques et les agents environnementaux.

2.2.4 -SCLERODERMIE ET CANCER

- Certaines études ne retrouvent pas de risque accru de cancer au cours de la sclérodémie (25). A l'inverse dans deux études contrôlées la fréquence du cancer paraît augmentée au cours de la sclérodémie systémique (26). Le type de cancer est essentiellement un cancer du poumon (27) ou un cancer du sein (28).

- La susceptibilité à faire un cancer du poumon est la même chez les patients ayant une fibrose pulmonaire idiopathique sans sclérodémie que chez des patients ayant cette fibrose dans le cadre de la maladie sclérodémique (26).

- L'association sclérodémie-lymphome est connue. Quinze observations ont été rapportées dans la littérature (29). La sclérodémie précède le plus souvent le lymphome. Un seul carcinome œsophagien a été retrouvé chez 680 sclérodémiques dont 70 % avaient une hypomotilité œsophagienne (30).

- A partir de ces différentes notions, on propose les mesures suivantes (31) : chez les femmes, l'examen des seins et la mammographie doivent être faits tous les 6 mois pendant les 5 premières années de la maladie. Une surveillance radiologique pulmonaire doit être faite tous les ans après la 5^{ème} année de survenue d'une fibrose pulmonaire.

Tableau I : (22,23,24)

SCLERODERMIES INDUITES

Atteinte clinique	Agents environnementaux
Syndrome de Raynaud	Chlorure de vinyle, solvants organiques
Acrosyndrome, sclérodactylie	Amphétamines, cocaïne, vibrations,
Hyperpigmentation	Bléomycine
Sclérodermie généralisée	Silice, silicone, huile toxique espagnole, tryptophane
Atteinte rénale	Cocaïne
Atteinte digestive	Chlorure de vinyle, Huile toxique espagnole, tryptophane, solvants organiques

3. CRITERES

- Des critères de classification de la sclérodermie systémique ont été proposés par l'American Rheumatism Association (ARA) (**Tableau II**).
- Ces critères ont une sensibilité de 91% et une spécificité de 99% mais la sensibilité est moins bonne dans les formes cutanées limitées et débutantes.
- La sclérodermie proximale est le seul critère majeur défini par des modifications sclérodermiques de la peau située d'une part entre la racine du membre et les articulations métacarpophalangiennes et métatarsophalangiennes et d'autre part sur le tronc, le cou et la face.
- Les critères mineurs sont la sclérodactylie, la présence de cicatrices déprimées ou d'ulcérations des extrémités des doigts, la fibrose pulmonaire bilatérale des bases (32,33).
- La sclérodactylie est une atteinte sclérodermique typique limitée aux doigts et aux orteils.

- Ces critères ne sont pas des critères diagnostiques mais permettent de rendre comparables les différentes séries publiées dans la littérature (34).

Tableau II

Critères cliniques (ARA) de classification de la sclérodermie systémique(32,33)

Critères majeurs

*Sclérodermie cutanée proximale

Critères mineurs

*Sclérodactylie

*Cicatrice déprimée d'un doigt ou perte de substance de la partie distale de la pulpe digitale

*Fibrose pulmonaire des bases

*Un critère majeur ou deux critères mineurs doivent être présents.

4.CLASSIFICATION DES SCLERODERMIES SYSTEMIQUES

- De nombreuses classifications ont été proposées (**tableau III**). La classification retenue est celle de LEROY et COLL (35).

4.1 -FORME CUTANEE DIFFUSE

- Elle débute moins d'un an après le début du syndrome de Raynaud. Elle est caractérisée par une atteinte cutanée des membres, de la face, du cou, du thorax et de l'abdomen. Ces atteintes peuvent être présentes d'emblée ou se développer en 3 à 12 mois. L'atteinte polyviscérale est fréquente et souvent précoce. Les altérations capillaroscopiques sont nettes, la sérologie est caractérisée par l'absence d'anticorps anti-centromères alors que les anticorps anti SCL-70 sont retrouvés chez 15 à 50% des patients.

4.2 -FORME CUTANEE LIMITEE

- Elle est caractérisée par une atteinte cutanée localisée aux doigts, aux mains, aux avants bras, aux pieds et à la face.

- Elle concerne des femmes plus âgées. Le syndrome de Raynaud précède souvent l'affection de 10 à 15 ans.

- On peut observer tardivement une hypertension artérielle pulmonaire avec ou sans atteinte interstitielle pulmonaire, calcifications sous cutanées, tégangiectasies et névralgies du trijumeau.

- On retrouve en capillaroscopie des anses dilatées. Les anticorps anti-centromères sont retrouvés chez 70% des patients. C'est dans cette forme que l'on met le syndrome de CREST. Ce dernier associe une calcinose sous cutanée (C), un syndrome de Raynaud (R), une atteinte œsophagienne (E), une sclérodactylie (S) et des tégangiectasies (T). Le diagnostic du CREST sd est retenu si au moins 3 des 5 items cités sont présents (36).

- Une entité particulière de sclérodémie à forme limitée a été récemment individualisée distincte des formes systémiques, caractérisée par l'absence de sclérodactylie, et désignée sous le terme **RACAND-SYNDROME** par Sachsenberg. Ce syndrome associe un syndrome de Raynaud, une nécrose digitale et des anticorps anti-centromères. Bien que décrit comme syndrome ayant un pronostic essentiellement fonctionnel et l'absence de complications viscérales, une surveillance à long terme s'impose du fait de la possible survenue des complications pulmonaires (37).

Tableau III (32, 33, 35)

Classification des sclérodémies

	Doigts seulement	Face, décolleté, → MCP et MTP	Partie proximale des membres, Tronc
Leroy et Coll	Forme cutanée limitée ←----->		
	Forme cutanée diffuse ←----->		
ARA	Sclérodactylie ←----->	Sclérodémie proximale ←----->	

4.3 -SCLERODERMIES LOCALISEES

- PETERSON et Coll (38) ont proposé une classification bien précise de ce type de sclérodemie (**Tableau IV**).

Tableau IV

Nouvelle classification des sclérodemies localisées (38).

Morphées en plaques

- Morphée en plaques
- Morphée en gouttes
- Atrophodermie de Pasini et Pierini
- Morphée chéloïdienne
- Lichen scléreux et atrophique

Morphée généralisée

Morphées bulleuses

Morphées linéaires (en bandes)

- Morphée en bande
- Morphée en coup de sabre
- Hémiatrophie faciale

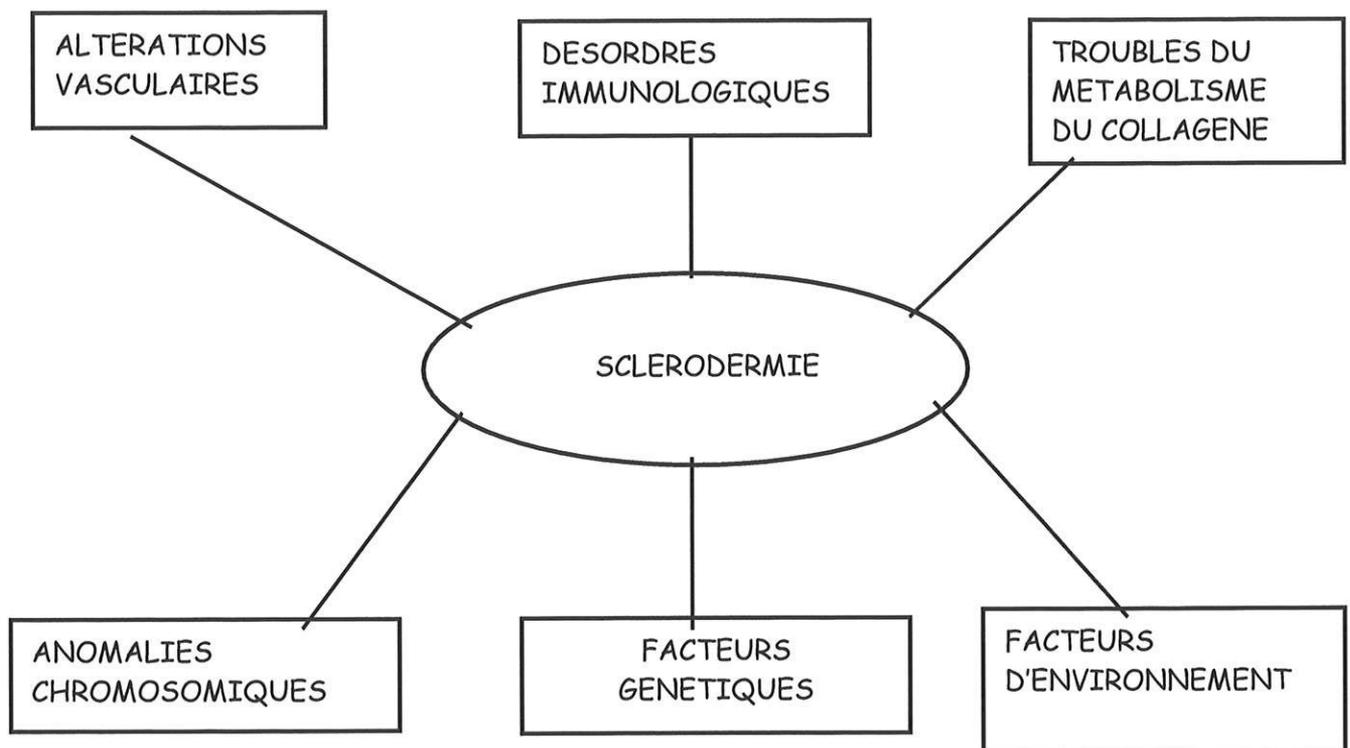
Morphées profondes

- Morphée sous-cutanée
- Fasciite à éosinophiles
- Morphée «profonda»
- Morphée panscléreuse invalidante de l'enfant.

5. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

- La sclérodermie est une maladie complexe et il est difficile d'en proposer un modèle physiopathologique unique (**Figure N°1**). On peut considérer qu'il s'agit d'une maladie du tissu conjonctif c'est-à-dire des fibroblastes ou du collagène, comme une maladie vasculaire c'est-à-dire de l'endothélium ou enfin une maladie du système immunitaire.

Figure N°1 : Principaux mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la sclérodermie.(34)



5.1 -MALADIE DU COLLAGENE

- L'augmentation de la quantité de collagène et d'autres constituants de la matrice extracellulaire tel que les protéoglycanes, la fibronectine et la laminine constituent la lésion anatomopathologique fondamentale de la sclérodermie. Il existe en histologie une augmentation et une densification de la matrice extracellulaire dans le derme et le tissu sous cutané, associée à une accumulation de collagène se traduisant par un épaissement de la peau (39). Les fibroblastes quiescents de patients atteints de sclérodermie génèrent in vitro spontanément des radicaux libres dont le contrôle de la sécrétion est absent. Cette production entraîne une prolifération cellulaire et l'hyperexpression du gène du collagène de type I. L'activation du Ras oncogène au niveau de la membrane cellulaire passe par l'activation d'un récepteur tyrosine kinase qui permet à une protéine activatrice de transformer le Ras inactif en Ras actif. Le Ha-Ras est hyperexprimé dans les fibroblastes quiescents des patients sclérodermiques. Le Ha-Ras va stimuler la NADPH oxydase pour produire des radicaux libres activant le collagène de type I et la prolifération cellulaire (40).

- Les modifications observées au cours de la sclérodermie seraient dues à une hyperactivité fibroblastique conséquence de la surexpression de la 5-Lipooxygénase dans les infiltrats inflammatoires du tissu cutané (41).

5.2 -MALADIE VASCULAIRE

- Il existe au cours de la SSc une atteinte de la microcirculation (42) touchant les artères de petits calibres (50 à 500 μ de diamètre). Le syndrome de Raynaud en est la traduction la plus fréquente (43). Par la suite plusieurs études ont confirmé l'importance des lésions vasculaires, notamment la prolifération des cellules endothéliales et l'épaississement de l'intima correspondant à une fibrose secondaire aux dépôts de collagène. Ces modifications sont à l'origine d'un rétrécissement ou d'une oblitération de la lumière vasculaire (44). **Le tableau V**, illustre les médiateurs essentiels de la vasomotricité au cours de la SSc.

TABLEAU V (34)

Médiateurs intervenant dans la vasomotricité

	MOLECULES VASOMOTRICES	ORIGINE
Action vasodilatatrice	Prostacyclines (PGI)	Endothélium
	Oxyde nitrique (NO)	Endothélium
Action vasoconstrictrice	Endotheline	Endothélium
	Sérotonine	Plaquettes

5.3 -MALADIE IMMUNOLOGIQUE

- Les perturbations immunologiques existent de façon très précoce au cours de la sclérodermie.

5.3.1 -ANOMALIES CELLULAIRES

5.3.1.1-Lymphocytes T

- Au sein des lésions cutanées, on peut mettre en évidence des lymphocytes T CD4+ et CD8+, avec une prédominance des CD4+ localisés dans la zone de l'infiltrat lymphocytaire qui contient des quantités importantes de collagène de type I et III (45,46,47).

- La majorité des cellules T exprime un récepteur spécifique de l'antigène (T cell récepteur ou TCR) de type alpha Bêta (47). Cette proportion de cellules semble plus importante chez les patients ayant des anticorps anti SCL70 (48). Ces lymphocytes T ont un phénotype de cellules activées avec expression importante du récepteur de L'IL2 (IL-2R) et des molécules du système HLA-DR (47,49).

5.3.1.2 -Lymphocytes B

- Il existe une stimulation polyclonale de lymphocytes B au cours de la SSc, ceci se traduit par une production d'une grande quantité d'immunoglobulines dont un certain nombre d'anticorps auto actifs (50). Les plus fréquents sont des anticorps non spécifiques ; les anticorps antinucléaires présents chez plus de 90 % des patients (51,52). Malgré le nombre important des auto anticorps spécifiques de la SSc, il n'existe en règle générale qu'un seul anti-anticorps de ce type, exprimé chez un patient donné correspondant souvent à un profil clinique particulier (53).

- La coopération entre les lymphocytes T (CD4+) et les lymphocytes B est une étape nécessaire à la production des Ac anti SCL70 (54).

5.3.1.3-Le microchimérisme materno-fœtal

- Après greffe de moelle osseuse, le microchimérisme ; c'est à dire la coexistence de cellules somatiques du receveur avec des cellules immunocompétentes du donneur est responsable d'une stimulation de ces dernières contre les cellules du receveur. Cette réaction du greffon contre l'hôte est à l'origine de modifications des tissus du receveur comparable aux lésions tissulaires de la SSc (55,56).

- La persistance des cellules fœtales dans le sang maternel a été démontrée jusqu'à 27 ans après une grossesse chez des femmes saines. La compatibilité HLA de classe II entre mère et enfant explique la survie de ces cellules « étrangères » (57). Cette compatibilité partielle est à l'origine de l'absence d'élimination de ces cellules étrangères d'une part, et d'une réaction du greffon contre l'hôte a minima d'autre part. Une plus grande fréquence de compatibilité HLA classe II entre mère et enfant au sein des familles de sujets sclérodermiques a été retrouvée : 73 % contre 21 % pour les témoins (58).

- Les cellules fœtales migrent dans la circulation périphérique de nombreux organes. Les plus touchés sont la rate puis les tissus lymphatiques, les poumons, la glande surrénale et la peau, le seul tissu épargné étant le pancréas (59).

- Chez une patiente atteinte de SSc nulligeste et non transfusée, la persistance de cellules maternelles a été retrouvée traduisant un microchimérisme « inverse » fœto-maternel (60). Ces données récentes constituent un tournant dans les recherches physiopathologiques sur la sclérodermie systémique (61).

5.3.2 -CYTOKINES

- Elles agissent de façon variée en stimulant la synthèse du collagène, en induisant des lésions endothéliales ou en altérant fonctionnellement les cellules endothéliales (50). Des anticorps anti-cytokines ont été décrits dans la sclérodermie systémique notamment anti IL6 et IL8 (62,63).

- Il existe aussi une hyperproduction d'une protéine « La CHEMIOKINE » dans ces fibroblastes sclérodermiques (64), et plus particulièrement de la « FRACTALKINE » capable de recruter des leucocytes dans les systèmes vasculaires à haute pression, notamment dans les tissus pulmonaires favorisant l'HTAP (65). Il existe aussi une diminution de la quantité de la « FIBRILLINE 1 » dans la matrice extra cellulaire confirmée par Immunofluorescence (66).

5.4 - AUTRES MECANISMES PHYSYOPATHOLOGIQUES

5.4.1 -ELEVATION DE L'HOMOCYSTEINE PLASMATIQUE (67)

- L'hyperhomocystéinémie semble pouvoir provoquer des altérations des cellules endothéliales par un mécanisme médié par le système oxydatif en modifiant parallèlement les propriétés coagulantes du sang.

- L'hyperhomocystéinémie chez les patients atteints de sclérodémie systémique semble avoir plus une origine nutritionnelle que génétique. Il reste maintenant à démontrer que la correction de l'hyperhomocystéinémie dans la SSc modifie l'évolution de la microangiopathie.

5.4.2 -DIMINUTION DES TAUX DE DEHYDROEPIANDROSTERONE (DHEA) CHEZ LES FEMMES MENOPAUSEES ATTEINTES DE SSC (68)

- Quelques données récentes semblent montrer que la DHEA est impliquée dans la pathogénie de la sclérodémie. En fait, une diminution des taux de «DHEA» a été retrouvée au cours des sclérodémies. LA MONTAGNA et Coll ont étudié les taux sériques de DHEA chez 40 patientes atteintes de sclérodémie systémique en comparant les résultats à un groupe contrôle constitué de 40 témoins appariés en âge et en sexe. Les taux de DHEA étaient significativement diminués chez les femmes en âge de procréer et atteintes de sclérodémie (0,85 mg/ml versus 2,75 mg/ml). En revanche, aucune différence significative n'a été retrouvée chez les femmes ménopausées atteintes de sclérodémie comparativement au groupe contrôle. Les taux de DHEA ont été retrouvés significativement plus bas chez les femmes prenant des corticoïdes comparativement à celles atteintes de sclérodémie ne prenant pas de corticoïdes (groupe des femmes en âge de procréer). Chez les femmes ménopausées, si les taux de DHEA étaient plus bas, la différence n'était pas significative. En conclusion, le taux de DHEA apparaît abaissé chez les femmes en âge de procréer et atteintes de sclérodémie. Les patientes sous corticoïdes ont des taux plus bas que celles n'en prenant pas. D'autres travaux seront nécessaires pour mieux comprendre le rôle de la DHEA dans la physiopathologie de la sclérodémie.

6.DIAGNOSTIC CLINIQUE

6.1 -SYNDROME DE RAYNAUD

- Le syndrome de Raynaud est retrouvé dans 95% des sclérodémies systémiques alors que la prévalence dans la population générale est de 5% (69,70). Le syndrome de Raynaud précède souvent les autres signes de sclérodémie de quelques mois voire de quelques années, notamment au cours du CREST.

- Dans la sclérodémie les crises vasomotrices se rapprochent et deviennent moins nettes. Les mains peuvent rester en permanence froides, blanches ou bleues, spécialement lors de l'exposition du froid. L'atteinte est le plus souvent symétrique aux deux mains, elle touche parfois le pied, le nez, la langue et les oreilles.

- Des complications trophiques liées à l'ischémie à type d'ulcérations punctiformes, d'escarres pulpaire et parfois de phlyctènes sont fréquentes au cours de l'évolution.
- Ces ulcérations sont torpides, douloureuses, fréquemment surinfectées, cicatrisant difficilement.
- La capillaroscopie permet de détecter des signes témoignant d'une microangiopathie due à une SSc (71,72). Vingt sujets sains ont servi de témoins et 75 patients atteints de SSc (60 formes limitées et 15 diffuses) ont été étudiées. Des anomalies des capillaires ont été observées dans 90% des cas à type d'interruption de la micro-vascularisation, de méga capillaires et de zones avasculaires qui marquent l'agressivité de la maladie (73).
- L'association de ces signes est très évocatrice de sclérodermie, mais le plus caractéristique est le mégacapillaire qui est un élargissement irrégulier de l'anse capillaire.
- L'exploration d'un syndrome de Raynaud se fonde sur la clinique, la capillaroscopie, la radiographie des mains et des poumons, la recherche d'anticorps antinucléaires, et d'anticorps anti-centromères (70).

6.2 -ATTEINTE DERMATOLOGIQUE (peau, muqueuses et phanères)

- On distingue classiquement trois stades différents : le stade œdémateux, le stade induré et le stade atrophique. Ces deux derniers étant souvent intriqués.
- Au stade initial œdémateux : la peau apparaît tendue donnant un aspect saucissonné au doigt et un aspect de masque au visage, l'œdème ne prend pas le godet.
- Aux stades ultérieurs, la peau de couleur ivoirine se colle au plan sous-jacent. Elle est dure, infiltrée et tendue. Parallèlement, elle devient fine et atrophique. Les plis cutanés disparaissent.
- Les mains, les avant bras, les pieds, le visage et le décolleté sont les localisations les plus fréquemment touchées. La peau du front et autour des yeux est lisse, les plis s'effacent, la mimique disparaît. Les lèvres sont amincies.
- L'ouverture de la bouche est de plus en plus limitée, sa mensuration est un critère de suivi de la sclérodermie. L'atteinte des mains précède le plus souvent celle du visage, mais ces deux atteintes peuvent survenir en même temps. Les doigts s'effilent, leur mobilité diminue jusqu'au flossum permanent. Les ongles se recourbent autour des extrémités atrophiées des doigts.



FIGURE 2 : ATTEINTE CUTANEE DES MAINS AVEC VITILIGO



FIGURE 3 : LA SCLERODACTYLIE AU COURS DE LA SSc



FIGURE 4 : OSTÉOLYSE DE P3 ET NECROSE PULPAIRE AU COURS DE LA SSc

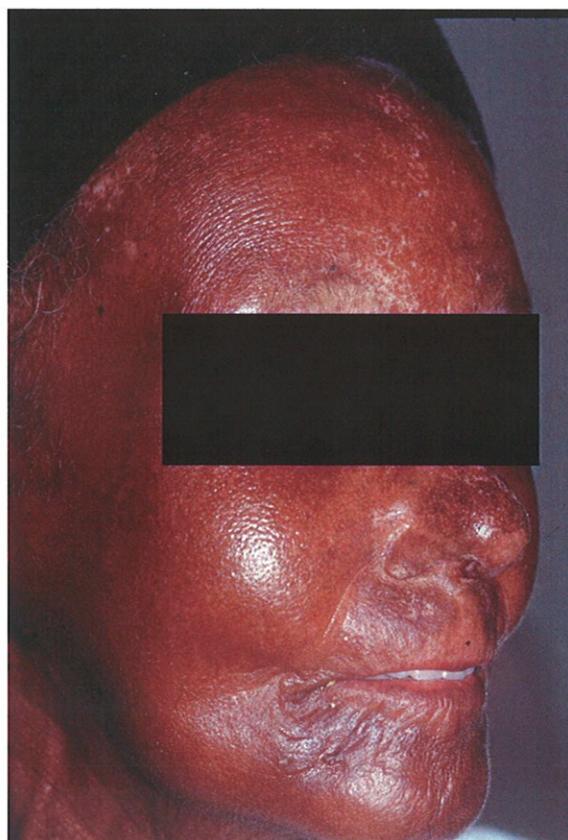


FIGURE 5 ET 6 : ATTEINTE CUTANEE DU VISAGE AU COURS DE LA SSc

- De nombreuses mesures ont été utilisées pour quantifier l'épaississement cutané, actuellement on utilise le « Score de RODNAN » (73) pour le suivi de l'évolution de l'atteinte cutanée (**annexe N°1**). Ce score doit être mesuré régulièrement dans les trois premières années de l'affection.
- Des ulcérations torpides apparaissent aux extrémités des doigts pouvant aboutir à des amputations des doigts ou des orteils. Des ulcérations de jambe se voient chez 40% des patients. Les ulcérations peuvent également siéger sur les coudes, les interphalangiennes, les métacarpophalangiennes et le tragus de l'orteil.
- Les télangiectasies sont présentes chez 75% des patients, principalement les CREST, elles siègent de manière sélective sur les mains et le visage (75).
- Les troubles de la pigmentation se voient dans environ 30% des cas (5).
- L'hyperpigmentation réticulée prédomine sur les zones scléreuses. Des zones achromiques peuvent donner un aspect de vitiligo qui est particulièrement net sur la peau noire. Un prurit généralisé peut se voir (76). Des calcifications sous cutanées se voient chez 25% des patients (doigts, avant-bras, coudes, genoux, crêtes iliaques), elles sont visibles à la radiographie sous forme d'amas de grains opaques dans les petites parties molles. Elles sont constituées de dépôt d'hydroxyapatite (77). Ces dépôts sont l'apanage du syndrome de CREST.
- L'extension cutanée de la sclérodermie constitue un facteur de mauvais pronostic. Elle semble évoluer en plusieurs phases, la première période d'extension et d'aggravation, suivie d'un plateau, puis une amélioration spontanée ultérieure. CLEMENTS et COLL ont évalué l'atteinte cutanée et viscérale de 134 patients atteints de sclérodermie systémique diffuse ayant une évolution de 4 +/- 1,1 ans et suivis durant au moins 2 ans. Les auteurs concluent qu'au cours de la sclérodermie systémique un score de RODNAN > ou = 20 est prédictif de mortalité, de crise rénale sclérodermique et d'atteinte cardiaque dans un délai de 4 ans (2).

6.3 -ATTEINTE DIGESTIVE

- L'atteinte digestive est la localisation systémique de la sclérodermie la plus fréquente après la peau. Elle survient dans 75 à 90% des sclérodermies systémiques (78,79,80). Elle peut toucher l'ensemble du tube digestif (**tableau VI**) et aboutir à des états de dénutrition sévère nécessitant une alimentation parentérale prolongée (81).

Tableau VI :

Principaux symptômes digestifs de la sclérodermie

Cavité buccale

Gêne fonctionnelle à l'alimentation
Troubles du goût

Œsophage

Dysphagie
Douleurs et brûlures rétro sternales
Régurgitation
Pyrosis

Estomac

RGO
Nausées
Vomissements
Hémorragies digestives

Intestin

Douleurs abdominales
Diarrhées
Constipation
Météorisme
Borborygmes
Visibilité du péristaltisme
Occlusions
Fécalomes
Infarctus colique
Incontinence rectale
prolapsus

6.3.1 -ATTEINTE ŒSOPHAGIENNE

- L'atteinte œsophagienne est fréquente et précoce. Elle est retrouvée dans 80% des cas lorsqu'elle est recherchée de façon systémique, seulement 50% des patients ont des signes fonctionnels (5,77,82).

- Les brûlures rétro-sternales et la dysphagie sont les symptômes les plus fréquemment retrouvés (83), liées à un reflux gastro-œsophagien. Les autres signes rencontrés sont les éructations, les nausées, les vomissements, les régurgitations et les pyrosis aggravés par le décubitus.

- L'atteinte œsophagienne peut précéder le syndrome de Raynaud (77).

- Le diagnostic est fait par la manométrie œsophagienne. Le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage diminue voire disparaît. Le reflux acide mesuré par la ph-métrie est retrouvé dans 72% des cas (83).

- La FOGD permet d'éliminer une autre cause de dysphagie et d'évaluer l'importance des lésions d'œsophagite, ainsi que leur évolution sous traitement (84).

- Rappelons que les inhibiteurs calciques diminuent la pression du sphincter inférieur de l'œsophage et peuvent être responsables d'un reflux gastro-œsophagien, ce qui restreint leur utilisation dans le syndrome de Raynaud de la sclérodermie (85).

6.3.2 -CAVITE BUCCALE

- L'ouverture de la bouche est rétrécie, entraînant une gêne fonctionnelle à l'alimentation. La mobilité de la langue est diminuée par l'atteinte du frein de la langue. Les papilles sont atrophiées entraînant des troubles du goût. Un épaissement de la membrane alvéolodentaire est rencontré chez 30% des patients, quelque soit le stade évolutif de la maladie ; il favorise l'alvéolyse dentaire responsable de la chute des dents (34).

6.3.3 -ATTEINTE GASTRIQUE

- L'atteinte gastrique est liée à une dilatation gastrique et une diminution du péristaltisme.

- Les troubles de la motilité gastrique peuvent survenir chez plus de 60% des SSc (86). L'atonie est responsable d'une stase alimentaire (77).

6.3.4 -ATTEINTE DU GRELE

- Elle se voit chez environ 50% des patients dans les séries autopsiques, mais les signes cliniques sont beaucoup plus rares (80) à type de syndrome de pseudo obstruction intestinale ou de syndrome de malabsorption qui est retrouvé dans 30% des sclérodermies (87,88). Ce syndrome de malabsorption est un signe de mauvais pronostic (50% de mortalité à 8,5 ans) ; portant essentiellement sur la vitamine B 12, l'acide folique, le calcium et le glucose (80).

- La pneumatose intestinale est plus rare, elle survient souvent dans les sclérodermies terminales et donne un tableau de pneumopéritoine (89).

6.3.5 -ATTEINTE COLIQUE

- L'atteinte du colon est moins fréquente (88). Le signe majeur est une constipation aboutissant à des volumineux fécalomes. Elle peut se traduire aussi par des douleurs du cadre colique et une alternance de diarrhée et de constipation.

- L'aspect radiologique caractéristique consiste en de nombreux diverticules dits de pulsions, carrés, à pédicules larges, sans collet. Ils correspondent à des zones d'atrophie musculaire localisée dont la rupture peut entraîner une péritonite (77). La perte des austrations coliques est habituelle.

- L'incontinence rectale peut être le symptôme initial de la maladie (76). La prévalence des atteintes fonctionnelles ano-rectales est importante (supérieur à 50%), doit être dépistée car l'évolution peut se faire vers l'incontinence anale compliquée, notamment d'un prolapsus rectal qui impose alors un geste chirurgical difficile (90).

6.3.6 -ATTEINTE HEPATIQUE

- L'atteinte du foie dans la sclérodermie est rare. Une cirrhose biliaire primitive a été retrouvée dans 22 des 43 cas de sclérodermie avec une hépatopathie dans la série de LARGIER (91). Parmi les 21 autres lésions, il existait 12 cirrhoses, 5 hépatites chroniques, 3 fibroses portales et 1 transformation nodulaire du foie. L'association syndrome de CREST et cirrhose biliaire primitive est connue sous le nom de syndrome de Reynolds (92). La vésicule biliaire est exceptionnellement atteinte.

6.3.7 -ATTEINTE PANCREATIQUE

- Elle est rare et peut se manifester sous la forme de nécrose, de calcifications, d'insuffisance ou d'hypersécrétion pancréatique (77).

6.4 -ATTEINTE PULMONAIRE

- La fréquence de l'atteinte pulmonaire est difficile à préciser car les lésions histologiques existent alors que la fonction pulmonaire et la radiographie sont encore normales (93). Elle peut atteindre 70% (94,95).

- La fibrose interstitielle et l'hypertension artérielle pulmonaire sont les deux principales manifestations de la SSc. Elles peuvent apparaître de façon indépendante l'une de l'autre. Il peut s'agir d'un simple trouble de la diffusion ou d'une fibrose interstitielle diffuse.

- Les troubles de la diffusion sont plus fréquents chez les patients présentant des anticorps anti SCL-70 et ne sont pas retrouvés chez les patients porteurs d'anticorps anti-centromères (96).

- Il peut exister aussi un syndrome obstructif, une atteinte pleurale (97), une atteinte artérielle avec ou sans HTAP (98,99) ou des kystes pulmonaires (100).

- Le reflux gastro-œsophagien joue un rôle important dans la genèse des complications pulmonaires de la SSc.

- La diminution de l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine liée à l'endothélium capillaire pulmonaire (PCEB – ACE) est un index très sensible. Elle indique un dysfonctionnement pulmonaire endothélial et survient de façon précoce dans la SSc en l'absence d'HTAP ou de fibrose pulmonaire. Cette activité diminuée est plus marquée dans les formes diffuses que dans les formes limitées (101).

6.4.1 - HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE

- L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une complication sévère de la SSc. Elle peut être secondaire à la fibrose pulmonaire ou être isolée par atteinte directe du lit vasculaire pulmonaire (102).

- Sa prévalence réelle est difficile à établir car les méthodes et les critères diagnostiques varient suivant les séries. Ainsi, elle est présente suivant les études chez 30 à 60% des patients (103,104).

- L'HTAP est la cause principale de morbidité et de mortalité au cours de cette maladie (105,106). En effet, sa survenue marque un tournant dans le pronostic de la maladie.

- La survie moyenne des patients après le diagnostic d'HTAP est estimée à 12 mois. A deux ans, 40% des patients avec HTAP sont en vie contre 88% sans HTAP. A cinq ans, 7% seulement des patients sont en vie en cas d'HTAP contre 80% en l'absence d'HTAP (107).

- En ce qui concerne l'évaluation clinique, on note la présence ou non de râles crépitants à l'auscultation pulmonaire et l'existence d'une toux.

- L'importance de la dyspnée est évaluée selon la classification de la NYHA et le test de la marche à 6 minutes.

- L'évaluation biologique est basée sur la recherche d'anticorps anti-nucléaires, d'anticorps anti-SCL-70, d'anticorps anti-centromères (108) et d'anticorps anti-cardiolipines (109). Dans la littérature, aucune corrélation entre la présence d'anticorps anti-SCL-70 ou anti-centromères et la présence d'HTAP n'est trouvée (110). Mais dans une étude rétrospective sur 67 patients sclérodermiques suivis au CHU de LILLE entre 1990 et 1999 on a pu observer, la présence de plus d'anticorps anti-SCL-70 et moins d'anticorps anti-centromères chez les patients ayant une HTAP avec fibrose pulmonaire que chez ceux ayant une HTAP isolée. Les patients ayant une HTAP isolée avaient significativement plus d'anticorps anti-cardiolipines que les patients sans HTAP (OR=4,8) (36).

- Dans l'étude de KARMOCHKINE et al, les anticorps anti-cardiolipines apparaissent plus fréquents au cours de l'HTAP pré-capillaire. Ils pourraient être ainsi un marqueur de l'activation des lésions endothéliales observées au cours de la SSc (111,112), surtout dans les formes cutanées limitées (36).

- Des taux élevés d'endothéline I sérique ; une des principales neurohormones vasoconstrictrice ont été retrouvés dans les formes cutanées limitées avec HTAP et seraient un bonne méthode diagnostique non invasive (113).

- L'imagerie à la recherche d'HTAP est basée sur l'écho doppler cardiaque avec un cathétérisme droit (114). L'HTAP est définie par une pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) supérieure à 25 mmHg au repos et à 30 mmHg à l'effort (36).

- Dans L'étude rétrospective, réalisée au CHU de LILLE (36), le syndrome de CREST était plus fréquent chez les patients ayant une HTAP isolée que sans HTAP (72,7% versus 28,8%, odd ratio (OR) = 6,6).

- Concernant les EFR, une réduction de la DCLO, la PaO₂ et de la SaO₂ était observée chez les patients ayant une HTAP isolée par rapport aux patients sans HTAP (36).

- EN CONCLUSION : l'existence d'un CREST sd, la présence d'une dyspnée d'effort, de râles crépitants, d'une toux chronique d'anticorps anticardiolipines ou d'une diminution de la DLCO doivent évoquer une HTAP et justifie un dépistage systématique par écho- doppler cardiaque (36).

-6.4.2 -FIBROSE PULMONAIRE

- La fibrose pulmonaire est la complication majeure de la sclérodermie, elle constitue un facteur de risque de mortalité dans la SSc (115). Elle se manifeste par une dyspnée d'effort et une toux non productive avec des râles des bases à l'auscultation.

- Les manifestations radiologiques pulmonaires sont retrouvées chez 25% à 50% des patients (116). La fibrose pulmonaire est définie par la présence de lésions en rayon de miel ou de bronchectasies au

sein des lésions en verre dépoli sur la tomодensitométrie pulmonaire en coupe millimétrique. Ces lésions prédominent au niveau des bases pulmonaires (117,118).

- Les paramètres étudiés lors des explorations fonctionnelles respiratoires sont la capacité vitale en litres (CV) et le pourcentage de la valeur théorique (%CV), volume résiduel en litre et le pourcentage de la valeur théorique (VR, %VR), capacité pulmonaire totale en litres et le pourcentage de la valeur théorique (CPT, %CPT), le pourcentage de la valeur théorique de la capacité de transfert de l'oxyde de carbone (%DLCO). La DLCO rapporté au volume alvéolaire en ml/mn/mmHg/l (DLCO/VA), la pression artérielle de l'oxygène dans le sang artériel en mmHg (PaO₂) et la saturation artérielle de l'hémoglobine en oxygène en pourcentage (Sa O₂). Les EFR montrent typiquement un syndrome restrictif avec ou sans diminution de la DLCO (36).

- Selon une étude récente, la protéine D du surfactant et l'Interleukine 6 peuvent être un marqueur sérique utile pour évaluer la fibrose pulmonaire au cours de la SSc (sensibilité 68%, spécificité 70%) (119).

- Le LBA permet de mesurer la cellularité du liquide et le type de cellules. Une alvéolite lymphocytaire s'observe initialement. L'étude anatomopathologique met en évidence une fibrose dense diffuse infiltrant les parois alvéolaires (alvéolite lymphocytaire), maximale aux bases. Les septums sont épaissis et les capillaires collabés par l'hyperplasie des fibres collagènes et musculaires.

- La plupart des patients atteints de SSc avec fibrose pulmonaire n'aggravent pas leur fibrose sur une durée moyenne de 6 ans. La fibrose pulmonaire ne réduit pas la survie, d'ou la nécessité de ne pas traiter de manière agressive par cyclophosphamide ces patients (115).

6.5 -ATTEINTE RENALE

- L'atteinte rénale est la cause majeure de décès des sclérodermies systémiques.

- STEEN et Coll ont reconstitué l'histoire naturelle de la sclérodermie systémique en reprenant 953 patients atteints de sclérodermie systémique, vus entre 1972 et 1995. Une atteinte rénale grave a été retrouvée dans 19% des cas (120).

- **La crise rénale sclérodermique** : C'est une insuffisance rénale aiguë qui apparaît dans 20 à 25% des sclérodermies diffuses et dans 1% des formes limitées (121,122). Elle peut apparaître chez des patients dont les atteintes cutanées et viscérales sont cliniquement stables (123,124), mais le plus souvent il s'agit d'atteinte cutanée rapidement évolutive (2). 57% des cas surviennent dans les quatre premières années de la maladie (2,75). L'incidence de ces crises a diminué ces 10 dernières années grâce aux IEC (125,126). Il faut éviter l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II dans la SSc (augmentation de la pression artérielle et du taux de la créatinine), en cas de crise rénale il faut traiter d'emblée les patients par IEC (115,125). L'évolution spontanée est mortelle en moins d'un mois (127). Elle est souvent associée à un tableau d'HTA maligne aiguë avec des céphalées violentes, des troubles de la vision, des crises comitiales, une insuffisance cardiaque, une protéinurie et une hématurie. Elle entre habituellement dans le cadre d'un syndrome hémolytique et urémique (syndrome de Moschocowitz) (127). Les facteurs prédictifs d'une crise rénale sclérodermique, ont été répertoriés par Steen (**tableau VII**). Grâce à tous les facteurs prédictifs, il est possible maintenant de prévenir les patients à risque et de leur demander en particulier de contrôler chez eux leur pression artérielle et de consulter à la moindre augmentation.

- **L'atteinte rénale bénigne** : Elle peut rester longtemps quiescente, caractérisée par une protéinurie et/ou une hyperazotémie (127). La protéinurie peut même, parfois régresser en même temps que l'atteinte cutanée.

- **Anatomopathologie** : L'atteinte rénale est liée à une atteinte vasculaire. Elle peut être présente dans la sclérodermie en l'absence d'atteinte rénale clinique, mais elle est beaucoup plus prononcée dans les formes diffuses de sclérodermie. Les atteintes prédominent sur les artères arquées et interlobulaires. La lésion initiale est une atteinte des cellules endothéliales, puis on observe une infiltration intimale sous-endothéliale concentrique rétrécissant la lumière vasculaire. Les lésions glomérulaires sont moins fréquentes et moins spécifiques que les lésions artérielles (34).

- **Physiopathologie** : L'élément essentiel physiopathologique est une réduction du flux plasmatique rénal liée à l'hypersécrétion de rénine.

- Les rapports médicaux de 2459 patients sclérodermiques dans les banques de données de l'université de PITTSBURGH (128), ont été revues et on a remarqué que la crise rénale et l' HTAP ne s'excluent pas mutuellement. Les patients atteints de SSc qui développent une crise rénale, qui ont des anticorps anti-Th/To, des anticorps anti- polymérase III ou des anticorps anti-U3 RNP, ont un risque plus accru de développer une HTAP. Le traitement par IEC n'empêche pas le développement de l'HTAP.

Tableau VII

Facteurs prédictifs et non prédictifs de la survenue d'une crise rénale sclérodermique par STEEN (122)

Facteurs prédictifs

Atteinte cutanée diffuse
Progression rapide de l'épaississement cutané
Durée de la maladie intérieure à 4 ans
Anticorps anti-ARN polymérase III
Anémie récente
Problèmes cardiaques récents
Péricardite
Insuffisance cardiaque congestive
Antécédents de fortes doses de corticoïdes

Facteurs non prédictifs

Hypertension ancienne
Analyse urinaire normale
Élévation de la créatinine sérique ancienne
Élévation ancienne de l'activité rénine plasmatique
Anomalie en anatomopathologie des vaisseaux sanguins rénaux
Élévation ancienne de l'activité rénine plasmatique
Anomalie en anatomopathologie des vaisseaux sanguins rénaux
Anticorps anti SCL-70 ou anti-centromères

6.6 -ATTEINTE CARDIAQUE

- Les atteintes cardiaques sont plus fréquentes lorsqu'elles sont recherchées systématiquement avec les moyens d'investigation actuels : ECG, enregistrement Holter, échographie et scintigraphie au Thallium (34,129). On retrouve alors des chiffres compatibles aux séries autopsiques où la prévalence de la fibrose myocardique peut atteindre 81% (34).

- Cliniquement, les symptômes sont à type de dyspnée d'effort, de palpitations, de gêne thoracique.

- Le pronostic de l'atteinte cardiaque est grave. Un score pronostic a été proposé par CLEMENTS et Coll (130) qui repose sur deux variables cardio-pulmonaires : la déviation gauche de l'axe et l'épanchement péricardique de moyenne ou de grande abondance. Ces deux critères seraient des facteurs prédictifs indépendants de mortalité.

- Les trois tuniques cardiaques peuvent être touchées. L'atteinte de l'endocarde est exceptionnelle (< 1%). Des prolapsus mitraux ont été décrits (34).

- **Myocardiopathie** : Elle est fréquente et grave, due à une ischémie myocardique par atteinte de la microcirculation coronaire mise en évidence par la scintigraphie au Thallium (131). Des spasmes intermittents, comparables au syndrome de Raynaud, seraient impliqués dans la pathogénie des lésions myocardiques (77). Le tissu myocardique normal est détruit et remplacé par de la fibrose. C'est l'étude de la fraction d'éjection ventriculaire gauche qui est la méthode la plus sensible pour évaluer les dysfonctionnements myocardiques (34). KAHAN et Coll ont montré que la perfusion myocardique des patients sclérodermiques est améliorée à court terme par la NIFEDIPINE (132). L'atteinte vasculaire du myocarde est fréquente dans la SSc et aboutit à la fibrose myocardique. Afin de visualiser ces lésions, une équipe italienne a recruté 43 patients souffrant de SSc diffuse (15 cas) ou localisée (28 cas) indemnes de troubles coronariens. Ils ont effectué un « SPECT scan » au repos et après perfusion de DIPYRIDAMOLE (Persantine). Le fait que 7 patients se soient améliorés après ce test suggère le rôle d'un spasme des microvaisseaux et amène à proposer ce test pour différencier les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement vasodilatateur (133).

- **Péricardite (34,134,135)** : Selon les données autopsiques, 50% des patients atteints de SSc ont un épanchement péricardique. La péricardite sclérodermique est habituellement bénigne et silencieuse, elle n'est symptomatique que chez environ 16% des patients avec sclérodermie diffuse et chez 30% des patients atteints de CREST syndrome. L'épanchement péricardique de la SSc est différent de celui observé au cours de la PR et du LEAD, caractérisé par sa nature non inflammatoire. Il n'y a pas en général une bonne réponse à la corticothérapie par voie générale. La péricardite sclérodermique est souvent associée à une infiltration sclérodermique du reste du cœur à l'origine d'une cardiomyopathie, de troubles du rythme, de la conduction et d'épaississement valvulaire. Des épanchements de grande abondance peuvent survenir avec parfois tamponnade. Il peut y avoir aussi une part de constriction en rapport avec une fibrose péricardique. La péricardite chronique est de mauvais pronostic, associée souvent à une insuffisance rénale sévère.

- **Les anomalies électrocardiographiques** : Les troubles du rythme sont plus fréquents et peuvent revêtir plusieurs aspects. Les troubles conductifs peuvent aboutir à un bloc de branche complet voire à une asystolie mortelle (34). Les blocs auriculo-ventriculaires complets sont exceptionnels (34). Une surveillance clinique et électrocardiographique est donc systématique chez tous les patients.

6.7 -ATTEINTE ARTICULAIRE

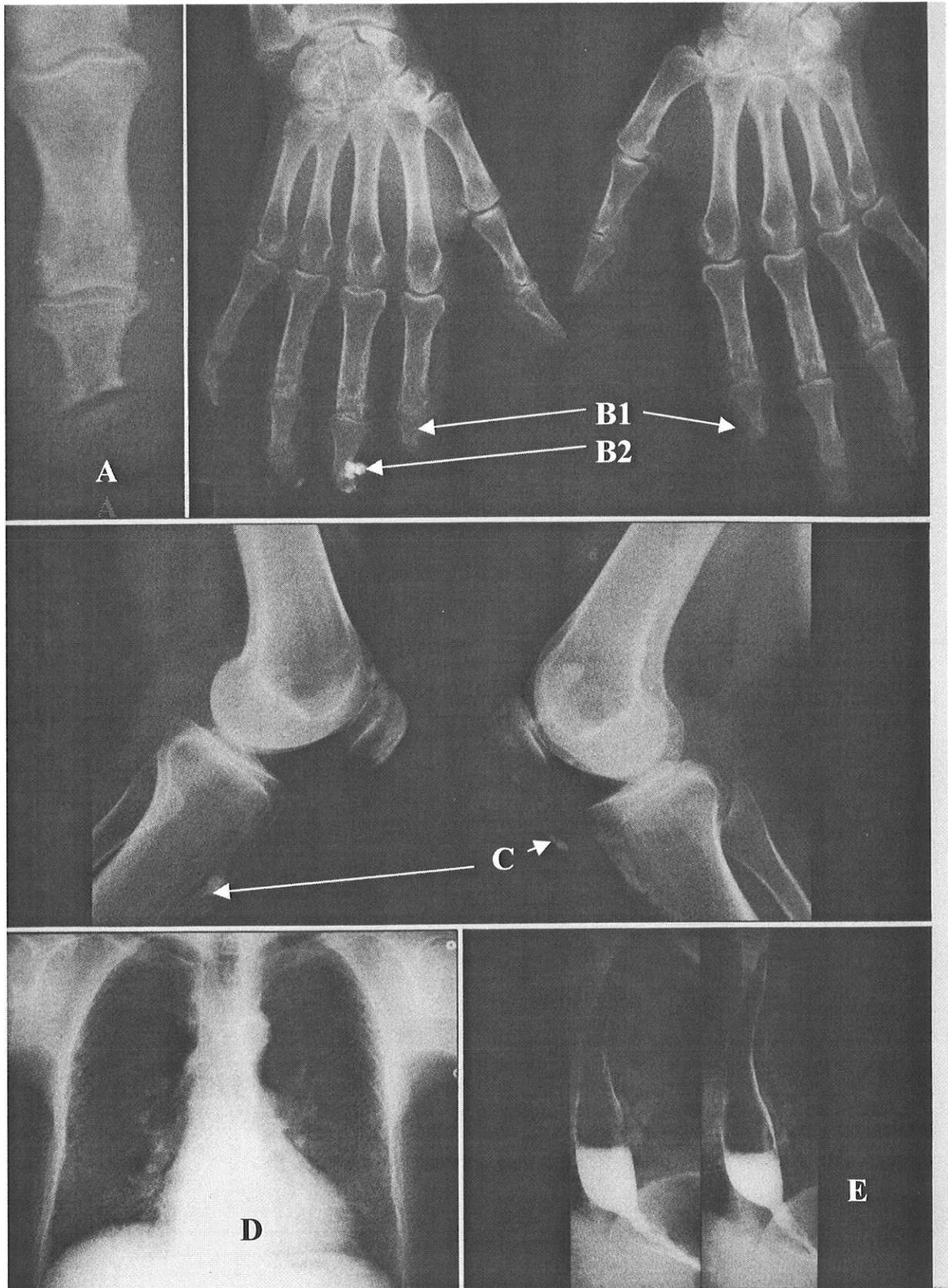
- Les atteintes articulaires sont retrouvées dans 45 à 90% des SSc. Elles peuvent être les premières manifestations de la maladie.

- Dans une série de MEDSGER et RODNAN (34), 41% des patients avaient des **arthralgies** ou des arthrites dans la 1^{ère} année de leur SSc. Il s'agit habituellement d'une polyarthrite symétrique et d'un enraidissement articulaire pouvant faire évoquer une polyarthrite rhumatoïde débutante. Ces atteintes siègent, essentiellement, sur les doigts, les poignets, les genoux et les chevilles, plus rarement les articulations proximales. Un dérouillage matinal semblable à celui de la polyarthrite rhumatoïde peut être le symptôme prédominant. Les épanchements articulaires sont rares et peu abondants avec une cellularité < 1000/mm³. Sur les radiographies on retrouve outre un épaissement des parties molles périarticulaires, un pincement articulaire, une ostéoporose juxta- articulaire et parfois une résorption de la styloïde cubitale.

- Les **ténosynovites** sont retrouvées aux extrémités des membres. Elles sont responsables de craquements audibles, et de sensation de crissement à la palpation qui est prédictive de sclérodémie diffuse et de réduction de l'espérance de vie, moins de 5% des formes localisées ont ce signe (136). La valeur prédictive positive de ce signe pour le diagnostic de sclérodémie diffuse est de 93%, sa valeur prédictive négative est de 97%. Ce signe facilement détectable traduit une maladie d'évolution rapide, diffuse, multi systémique. Deux cas de rupture tendineuse ont été signalés (137). Un des deux cas était associé à une amylose, ce qui est exceptionnel dans la sclérodémie. L'atteinte des bourses séreuses, principalement olécraniennes est fréquente : 10 atteintes / 40 patients sclérodermiques (138). Des périarthrites calcifiantes ont été observées (139).

- **Les atteintes destructrices articulaires**, coxites uni ou bilatérales, arthrites des genoux et des coudes sont plus rares. On a retrouvé 5 cas dans une série de 143 sclérodermies (140). Des ostéonécroses de la tête fémorale ont été rapportées (141). Leur rapidité d'évolution vers l'invalidité a conduit à la mise en place de prothèses.

FIGURE 7



- A : Ostéolyse de la troisième phalange
- B1 : Ostéolyse des phalanges
- B2 : Calcifications de Thibierge-Weissenbach au cours du CREST
- C : Calcifications diffuses
- D : Fibrose pulmonaire interstitielle
- E : Dilatation, perte du péristaltisme et stase oesophagienne au cours de la SSc



FIGURE 8 : LA CALCINOSE SOUS-CUTANEE DANS LE CADRE DU CREST

6.8 -ATTEINTE OSSEUSE

- L'atteinte osseuse est caractérisée par une résorption des houppes des dernières phalanges. A un stade plus avancé, l'ostéolyse s'accroît et des phalanges peuvent disparaître entièrement aboutissant à des grandes mutilations (34).

- Cette ostéolyse peut toucher, d'une façon plus rare, l'extrémité inférieure du radius ou du cubitus, la clavicule, l'acromion voire l'angle du maxillaire inférieur, les côtes et le rachis cervical (76).

- La zone péri-odontale est souvent épaissie avec déchaussement des dents, des nodules sous-cutanés et tendineux, ont été retrouvés dans la SSc avec une fréquence de 10% (34). Leur histologie est proche de celle des nodules de la polyarthrite rhumatoïde (34).

6.9 -ATTEINTE MUSCULAIRE

- L'atteinte musculaire est retrouvée dans la majorité des SSc (58 sur 73 patients) (142).
- Elle débute soit de façon insidieuse soit par des myalgies et un déficit modéré des muscles proximaux. Les enzymes musculaires (CPK, Aldolases) sont augmentées de façon modérée. A la biopsie musculaire, il existe une fibrose interstitielle.
- L'idéal est une biopsie dirigée par IRM (143).
- L'atteinte progresse lentement et n'est pas influencée par la corticothérapie (142). D'autres tableaux peuvent exister. Il peut s'agir d'une polymyosite ou d'une dermatomyosite (34) comme dans 36 (5%) des 727 sclérodermies de TUFANELLI et WINKELMANN (5). Il en va de même dans le cas d'une association à un syndrome de Sharp.
- Les patients avec une atteinte musculo-squelettique ont un risque d'atteinte myocardique plus important que les autres sclérodermiques.
- L'IRM permet donc un diagnostic et un suivi thérapeutique beaucoup plus faciles.
- Il est ainsi possible de sélectionner les patients qui, du fait d'une atteinte typiquement inflammatoire, peuvent bénéficier d'un traitement par corticoïdes et METHOTREXATE (143).

6.10 -ATTEINTE ENDOCRINIENNE

- L'atteinte thyroïdienne est plus fréquente chez les patients atteints de SSc que chez les témoins (34). Selon KAHL et COLL (144), les troubles de la fonction thyroïdienne sont retrouvés chez 18 de leurs 77 patients cliniquement euthyroïdiens, les anticorps antithyroïdiens ont été retrouvés chez certains patients présentant une hypothyroïdie. Un tableau particulier a été isolé chez 3 patients (145) associant une acrosclérose, des téléangiectasies, un syndrome de Goujerot-Sjogren et un myxoœdème avec des anticorps antithyroïdiens et anti-centromères.
- L'atrophie des glandes surrénales décrites au cours de la SSc est probablement due à la corticothérapie et non à la maladie elle-même (77).

6-11 -ATTEINTE NEURO-PSYCHIATRIQUE

- Les manifestations neurologiques de la SSc sont rares (34). FARELL et COLL (146) ont retrouvé sur une série de 467 SSc, 41 patients atteints de neuropathie sensitive du trijumeau, ceux-ci avaient plus fréquemment que les autres patients une myosite et des anticorps antinucléaires à un titre élevé.
- L'atteinte du trijumeau est caractéristique, elle n'est pas en rapport avec la durée de la maladie et avec l'atteinte cutanée de la face, elle se manifeste par des paresthésies et plus rarement par des douleurs. Elle est bilatérale et intéresse les branches inférieures du trijumeau, elle ne donne pas de troubles moteurs. Les symptômes sont peu sensibles à la thérapeutique.
- Sur 125 SSc, 5,6% des patients avaient une atteinte neurologique (34) liée à une encéphalopathie hypertensive, à un infarctus cérébral, à une artérite cérébrale ou carotidienne (77).

- L'atteinte du système nerveux central peut être primitive ou secondaire à une autre localisation de la SSc. Des troubles encéphaliques, une paralysie bulbaire ont été rapportés dans la littérature (147). Les crises comitiales sont en général secondaires à l'encéphalopathie hypertensive.

- D'autres manifestations neurologiques ont été rapportées : syndrome d'un canal carpien (148), des neuropathies périphériques (34), des mononévrites multiples (34); cette atteinte neurologique serait favorisée par le déficit en vitamine B12 liée à une malabsorption.

- Deux cas de compression médullaire par calcification intra-rachidienne ont été décrites (149).

- Les manifestations psychiatriques de la SSc sont à type d'anxiété qui est associée à la sévérité de l'atteinte cutanée, de dépression, de troubles obsessionnels compulsifs (150). La fonction sexuelle est perturbée : absence de partenaire, choix personnel, attribution directe à la SSc avec sécheresse vaginale (115).

- L'atteinte du système nerveux autonome est très fréquente surtout au niveau du tractus gastro-intestinal (34).

6.12 -EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE

- Un score fonctionnel spécifique : **Le SHAQ**, côté de 0 à 3 associe au HAQ traditionnel cinq échelles visuelles analogiques (EVA) correspondant au raynaud, aux atteintes digitales, à l'atteinte digestive, pulmonaire et générale de la sclérodermie (**annexe N° 2**). Il s'agit d'un score utile pour évaluer l'activité de la sclérodermie (151).

7 -DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

- Le profil biologique de la SSc retrouve un syndrome inflammatoire avec augmentation modérée de la vitesse de sédimentation (VS) dans 70% des cas (5) et une hypergammaglobulinémie dans 40 à 50% des cas (34). Une anémie microcytaire hypochrome peut être retrouvée dans 29% des cas (77), quelques cas d'anémie hémolytique micro-angiopathique (34) et auto-immune (34) ont été décrits. Le complément hémolytique est normal en dehors des syndromes de chevauchement avec la maladie lupique.

- Les auto-anticorps constituent les principaux traits immunologiques de la maladie, et représentent les paramètres les plus utiles au diagnostic en pratique courante (**tableau VIII**). Une des principales cibles antigéniques semble être le nucléole, qui contient plusieurs des antigènes spécifiques de la sclérodermie systémique notamment les anti-centromères et les anti-SCL-70 (152).

- Les anticorps antinucléaires sont retrouvés dans 60 à 70% des sclérodermies systémiques (34). Leur fluorescence nucléolaire est retrouvée dans 40% des cas. La fluorescence homogène est retrouvée dans 1/3 des cas. La fluorescence mouchetée est observée dans 1/4 à 1/3 des cas (34).

- Les anticorps anti-centromères sont retrouvés dans 20 à 40% des SSc (15,16) et semblent être plus fréquents chez les sujets sclérodermiques et caucasiens (16). Ils sont un marqueur biologique assez

spécifique du syndrome de CREST puisqu'on les retrouve selon les séries dans 50 à 98% des cas (153). La survie à 10 ans est estimée aux environs de 95% des sclérodermiques ayant des anticorps anti-centromères (36,153) contre 66% chez ceux ayant des anticorps SCL 70 et 30% ayant des anticorps anti-ARN polymérase I. Donc, ces anticorps sont des marqueurs d'une forme moins péjorative de la SSc.

- Les anticorps anti-SCL-70 sont retrouvés dans 15 à 75% des SSc (154) et exceptionnellement retrouvés dans d'autres connectivites (34). Ces anticorps semblent marquer une forme systémique et agressive de la SSc associant une atteinte cutanée diffuse notamment faciale, une atteinte interstitielle, pulmonaire, une atteinte vasculaire périphérique sévère (110), une atteinte cardiaque. La survenue de cancers serait également plus fréquente dans ce sous-type (SSc- cancer), où la prévalence de cet anticorps est élevée, supérieure à 90% (34).

- Les anticorps anti-ARN Polymerase I sont très spécifiques associés à un pronostic plus sombre, de l'ordre de 30% de survie à 10 ans (34,110).

- Les anticorps anti-PM-SCL sont retrouvés dans le syndrome de chevauchement SSc-Myosite (34). Une atteinte pulmonaire sévère, une calcinose, des arthrites peuvent être observées chez les patients PM-SCL+, mais les atteintes rénales semblent rares (34).

- Les anticorps anti-SSA et SSB peuvent être observés dans les CREST, associés à un syndrome de Gougerot-Sjogren, leur fréquence varie de 30 à 50% (34).

- Les anticorps anti-RNP sont associés à des syndromes de Raynaud, des CREST ou des formes diffuses avec une fréquence accrue d'atteinte intestinale (34).

- Les anticorps anti-histones initialement évocateurs de lupus érythémateux systémique notamment de lupus induits sont retrouvés dans 5 à 40% des SSc (34). Leur présence est associée à une fibrose interstitielle pulmonaire.

- Les anticorps anti-DNA natifs sont présents dans les syndromes de chevauchement SSc-LEAD (34).

- Le facteur rhumatoïde est retrouvé dans 20% du syndrome de chevauchement SSc-PR (34).

- Des anticorps anti-mitochondries (34), se voient dans le du syndrome de Reynolds qui associe cirrhose biliaire primitive et sclérodermie (fréquence = 7 à 25%).

Tableau VIII

Antigènes et auto-anticorps dans la sclérodermie systémique (53).

Dénomination de l'Ag	Structure de l'Ag	Fonction de l'Ag	Relation auto-Ac/clinique
Scl 70 (anti-Topo-isomérase)	Protéine de 70 Kda Topo-isomérase de l'ADN	Réplication de l'ADN Transcription	Jusqu'à 75p.100 dans l'atteinte cutanée spécifique
Centromères	Protéines de 12,5 à 14 kDa	Mitose cellulaire	jusqu'à 98 p. 100 dans le syndrome de Crest associé à une atteinte cutanée limitée
PM-Scl	Complexe de 11 protéines de 20 à 210 kDa	Non connue	4 p. 100 associé à la polymyosite et à une atteinte systémique diffuse de la peau
ARN-polymérase I	Complexe de l'ARN- polymérase I sous unités de 11 à 210 kDa	Transcription de l'ARN	4 p. 100 associé à une atteinte cutanée systémique
Fibrillarine	Protéine de 34 kDa élément de U3-RNP	Rôle dans la transcription de l'ARN-polymérase I	8 p. 100 associé à une atteinte diffuse systémique avec myosite et HTA pulmonaire
Mitochondrie	M2-complexe : protéine de 70 kDa	Non connu	jusqu'à 25 p. 100 associé au syndrome de Crest à la cirrhose biliaire primitive

8 - MODES DE PRESENTATION DE LA SSc

- Les patients consultent la première fois dans 91% des cas pour un ou plusieurs des 4 symptômes suivants :

- Un syndrome de raynaud.
- Une sclérodactylie.
- Des polyarthralgies.
- Un gonflement d'une extrémité.

- Dans 14% des cas, ils se présentent avec d'autres symptômes que ceux cités ci dessus.
- Les différents modes de présentation et leurs fréquences respectives sont répertoriés dans les **tableaux IX et X** (76).
- D'autres modes de présentation de la SSc sont répertoriés dans la série de KNEZYNSKI (155), (**Tableau XV**).

Tableau IX

Fréquence des atteintes systémiques au cours de 91 sclérodermies (76)

	N	P. 100
Peau	91	100
Tractusgastro-intestinal	79	87
Poumons	58	64
Os et articulations	41	45
Muscles	32	35
Cœur	22	24
Rein	14	15

Tableau X

MODES DE PRESENTATION DE LA SCLERODERMIE CHEZ 91 PATIENTS (76).

	N	p. 100
Syndrome de Raynaud	59	65
Sclérodactylie	36	31
Poly arthralgies	31	34
Gonflement d'une extrémité	26	29
Dysphagie	16	18
Signes généraux	14	15
Modification de pigmentation cutanée	13	14
Dyspnée	12	13
Troubles intestinaux	12	13
Sclérose cutanée proximale	6	7
Prurit	6	7
Impuissance	5	6
Ulcérations digitales	4	4
Hypertension	3	3
Atteinte vasculaire périphérique	3	3
Incontinence fécale	2	2
Syndrome sec	1	1
Toux chronique	1	1
Troubles psychiques	1	1
Péricardite	1	1
Total	91	100

9 -EVOLUTION ET PRONOSTIC

- L'évolution des SSc est variable et reste difficilement prévisible (156).

- Selon une étude suédoise (157), la survie globale de 249 patients suivis pendant 13 ans, à 5 et 10 ans est respectivement de 86 et 69%. Le risque de mortalité d'une SSc est 4,6 fois supérieur à celui de la population générale. Le pronostic le plus mauvais est celui des formes diffuses de sexe masculin et l'atteinte cardio-pulmonaire. La seconde cause de mortalité est le cancer, surtout du poumon. Les maladies infectieuses, les complications intestinales, et les crises rénales viennent ensuite.

- Selon une étude britannique (158) après 5ans d'évolution de SSc, 26% des femmes et 32% des hommes sont morts. Parmi toutes les variables étudiées, trois ressortent comme pronostic défavorable dès les premières consultations : protéinurie, augmentation de la VS, diminution de la DLCO.

- Dans une cohorte de 344 patients danois sclérodermiques (159) suivis pendant 30 ans, le risque de mortalité est trois fois supérieur que pour une population de même âge. Il semble exister une corrélation positive entre l'étendue de la SSc et le risque de décès.

- STEEN et COLL (120) ont reconstitué l'histoire naturelle de la sclérodermie systémique en reprenant 953 patients atteints de sclérodermie systémique vus entre 1972 et 1995 à Washington. Les critères d'inclusion de SSc grave étaient : une atteinte cutanée (score de RODNAN entre 40 et 51), une atteinte digestive (syndrome de malabsorption, pseudo-occlusion intestinale), une atteinte pulmonaire (diminution de la CV inférieure à 55% de la théorique, HTAP, fibrose pulmonaire des bases à la RP), une atteinte cardiaque (cardiomyopathie avec atteinte de la FEV gauche, insuffisance cardiaque congestive, une péricardite), une atteinte rénale (crise rénale sclérodermique). **Résultats** : une atteinte cutanée grave a été retrouvée dans 24% des cas. Une atteinte rénale a été retrouvée dans 19% des cas. Une atteinte cardiaque dans 15% des cas. Une atteinte pulmonaire dans 16% des cas et une atteinte digestive dans 8% des cas. Les formes avec atteinte cutanée sévère ou atteinte rénale sont survenues dans les trois premières années dans 70% des cas. Les atteintes cardiaques, pulmonaires ou gastro-intestinales sévères sont survenues durant les trois premières années dans 45 à 55% des cas. Le taux de survie cumulé à 9 ans de tous les patients avec atteinte viscérale sévère était de 38% versus 72% chez les patients n'ayant pas d'atteinte viscérale sévère ($p < 0,0001$). Cette étude démontre que les atteintes viscérales sévères de la sclérodermie systémique diffuse surviennent habituellement tôt dans l'évolution de la maladie et que la survie dans ces cas est réduite de manière importante. Un suivi très rapproché apparaît nécessaire durant les trois premières années d'évolution des formes systémiques de sclérodermie. Les patients qui échappent aux atteintes viscérales durant les premières années d'évolution de la maladie ont moins de risque d'atteinte systémique ultérieure.

- ALMODOVAR et al (115) ont analysé les différentes causes de mortalité au Michigan (EU) en suivant 96 SSc sur une période de 25 ans (1976-2000). Il s'agissait de 52 formes limitées de type CREST sd et de 44 formes diffuses. Dans cette étude la survie à 10 ans a été de 77% pour les formes limitées et de 50% pour les formes diffuses. Les deux principales causes de mortalité ont été la fibrose pulmonaire et l'HTAP.

- SCUSSEL-LONZETTI et Coll (153) ont réalisé une étude de cohorte recherchant les facteurs prédictifs de mortalité sur 309 patients atteints de SSc vus dans un seul centre canadien entre 1989 et 1999 (153). Les patients étaient classés en 4 catégories selon l'extension cutanée : les formes diffuses (touchant le tronc, $n = 29$), les formes intermédiaires (atteinte proximale en amont des MCP sans atteinte du tronc, $n = 78$), les formes limitées (sclérodactylie isolée, $n = 152$), et les formes sans atteinte cutanée ($n = 50$). Les anticorps anti-centromères étaient retrouvés plus fréquemment dans les formes limitées ou sans signes cutanés (50 % des patients), et moins souvent dans les formes

intermédiaires ou diffuses (34,6 % et 3,4 % respectivement). Les anticorps anti-SCL 70 étaient retrouvés dans 13,8 % des formes diffuses. Au cours du suivi, 66 patient sont décédés (21,3 %). La SSc était la cause principale du décès (53 % des cas), suivie par les cancers et l'athérosclérose. Dans les formes diffuses, le décès était toujours lié à la SSc. En ne retenant que les décès liés à la SSc, la survie des patients est de 97 %, 94 % et 78 % à 5 ans et 89 %, 86% et 62 % à 10 ans dans les formes limitées, intermédiaires et diffuses respectivement. Il existe une différence significative en terme de survie entre les différentes formes de SSc, seule la comparaison des formes limitées et intermédiaires ne montre pas de différence statistiquement significative. En analyse multi variée, les facteurs prédictifs indépendants de décès sont :

- L'atteinte du tronc [OR = 3,6 (IC 95 % = 1,57-8,3)]
- L'âge [OR = 1,036 (IC 95 % = 1,006-1,066)]
- La DLCO inférieure 70 % [OR = 2,88 (IC 95 % = 1,43-5,8)]
- La VS supérieure 25 mm [OR = 3,89 (IC 95 % = 1,68-8,95)]
- L'hémoglobine \leq 12,5 g/dl [OR = 2,37 (IC 95 % = 1,15-4,87)]

10 -SCLERODERMIE SYSTEMIQUE ET ETHNIE.

- Dans la SSc, il existe des différences cliniques, biologiques et évolutives selon l'ethnie.
- Une étude épidémiologique a été réalisée en CAROLINE du SUD (115) portant sur 208 patients (Afro-américains 25%, caucasiens 75%), suivis entre 1997 et 2001. La population afro-américaine était plus jeune au moment du diagnostic (37 ans contre 48 ans), avait des formes cutanées diffuses plus fréquentes (63% contre 28%).
- Dans une étude de cohorte, rétrospective au MICHIGAN (14) entre 1980 et 1991, chez 514 patients (77% de caucasiens, 23% d'afro-américains), la population noire était plus jeune (24,9 ans / 44,5 ans), avait plus d'atteinte cutanée diffuse (24,9% contre 49,6%). L'incidence globale de la SSc était de 14/1million d'habitants/an répartie en 22,5/1 million d'habitants/an chez la population noire et 12/1 million d'habitants/an chez les caucasiens. La péricardite, l'HTAP, la fibrose pulmonaire, la myosite et l'augmentation de la VS supérieure à 40 était plus fréquente chez les Afro-américains, alors que la nécrose digitale était plus fréquente chez les Caucasiens. La survie à 7 ans était aussi plus importante chez les caucasiens (77,6% contre 72,5%).
- Dans une étude rétrospective faite à BALTIMORE (160) chez 101 patients ayant une SSc diffuse, les Afro-américains étaient plus jeunes au moment du diagnostic, avaient une plus grande prévalence d'anticorps anti-SCL-70, et un statut indépendant entre la production de ces anticorps et l'atteinte pulmonaire que les Caucasiens.
- Dans une étude réalisée chez 47 patients (161) aux USA (35 caucasiens, 12 afro-américains), une plus grande prévalence du groupe HLA DR1 et DR5 a été retrouvée chez les Caucasiens, par contre les sujets Afro-américains avaient un groupage de type HLA DRW 52 et DR 61. Tous les patients ayant des anticorps anti-SCL70 avaient un groupe de type HLA DR 2.

- Dans une étude prospective, longitudinale, réalisée au TEXAS (15) portant sur 3 ethnies différentes (54 hispaniques, 28 afro-caribéens, 79 caucasiens), on a constaté la plus grande fréquence des formes cutanées diffuses, de trouble de la pigmentation cutanée, d'ulcérations digitales et d'HTAP dans la population noire et hispanique par rapport aux caucasiens. Les anticorps anti-centromères étaient présents à fréquence égale dans les 3 populations. Les anticorps anti-fibrillarine-1 étaient plus fréquents chez les Afro-américains (162).

11-SCLERODERMIE SYSTEMIQUE ET GROSSESSE (163)

- Dans la littérature antérieure aux années 1990, la grossesse était communément contre-indiquée au cours de la SSc. Cependant, les idées évoluent en grande partie du fait que, dans la population générale, l'âge moyen à la première grossesse est passé de 24 ans en 1970 à 28 ans de nos jours et corollairement, que le nombre d'accouchements entre 40 et 44 ans a augmenté de 50%. La conséquence principale est qu'actuellement la moitié des patients seraient encore capable de procréer lorsque débute la SSc.

- Il convient de connaître les enjeux pour la mère et l'enfant ainsi que leur prise en charge.

11-1-INFLUENCE DE LA SSc SUR LA GROSSESSE

- Les données de la littérature ne plaident pas en faveur d'une diminution de la fertilité au cours de la SSc.

- Le risque d'avortement spontané n'est pas plus élevé au cours de la SSc, sauf peut être dans les formes diffuses et anciennes.

- Le risque de prématurité est par contre important : 1 grossesse sur 4 dans la série de STEEN et al (163).

- Il existe un risque accru de mettre au monde un enfant ayant un retard staturo- pondéral (OR=2,9).

- Il n'y a pas de risque accru de malformations congénitales au cours de la SSc mais les femmes porteuses d'anticorps anti-Ro/ SSA exposent le fœtus au risque de BAV congénital. Une surveillance bimensuelle du rythme cardiaque fœtal entre la 16^e et la 18^e semaine d'aménorrhée est recommandée.

11-2-INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR LA SSc

11-2-1-INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR LA SSc DECLAREE

11-2-1-1- La crise rénale aiguë sclérodermique

- Elle doit représenter la crainte principale du clinicien prenant en charge une patiente sclérodermique enceinte. Elle ressemble à la pré-éclampsie. Les meilleurs moyens de différencier les 2 pathologies sont le plus souvent une normalité des enzymes hépatiques et une aggravation quotidienne de la

créatininémie dans la crise rénale aiguë sclérodermique contrairement à la pré éclampsie. Si la crise rénale aiguë sclérodermique a largement été rapportée au cours des grossesses de patientes sclérodermiques, les études récentes montrent que son risque n'est probablement pas augmenté par la grossesse.

11-2-1-2- Sur la sclérodermie systémique elle-même

- Globalement, la symptomatologie liée à la SS n'est pas modifiée chez la majorité des patientes enceintes. En détaillant, il apparaît que le phénomène de Raynaud peut s'améliorer assez fréquemment, pour souvent s'aggraver de nouveau dans le post-partum. En revanche, le pyrosis s'aggrave très souvent pendant la grossesse, avec quelques cas de syndrome de Mallory-Weiss et un risque d'hémorragie digestive qui n'est pas à sous-estimer. A l'inverse du phénomène de Raynaud, le pyrosis s'améliore dans le post-partum. Plus rarement, l'infiltration cutanée ou l'atteinte articulaire se majore au cours de la grossesse, singulièrement au cours des 2 premiers trimestres mais également au cours du post-partum. Quelques cas de nécroses digitales ont été décrits. D'autres complications plus exceptionnelles ont été rapportées : arythmies, compression urétérale liée à l'infiltration abdominale. Concernant l'atteinte cardiaque, STEEN et al conseillent de contre-indiquer la grossesse si la fraction d'éjection est inférieure à 30 %.

11-2-1-3- L'hypertension artérielle pulmonaire

- Au cours de l'HTAP primitive, la mortalité maternelle est élevée, de l'ordre de 30 %. En revanche, le pronostic fœtal est meilleur (survie estimée à 85-90 %). Dans les HTAP secondaires, l'atteinte d'autres organes due à la maladie sus-jacente augmente encore la mortalité. WEISS et al conseillent le repos, une hydratation correcte, le port de bas de contention et une anticoagulation. Si un relais héparine de bas poids moléculaire- AVK a été réalisé, il est conseillé de réintroduire les HBPM à la fin du deuxième trimestre, de les arrêter 48 h avant l'accouchement et de les recommencer dès que possible. L'HTAP est donc une contre-indication reconnue à la grossesse. Les femmes doivent en être averties et recevoir une contraception efficace. De plus, l'interruption thérapeutique de grossesse est un geste lourd et grevé d'une mortalité importante chez les patientes (4 à 6 %). D'autres auteurs proposent que la grossesse, si elle est ardemment désirée, soit conseillée après 1 an de traitement efficace avec une réponse positive aux vasodilatateurs et une fonction ventriculaire droite quasi normale.

11-3-LA PRISE EN CHARGE DE LA GROSSESSE

11-3-1-LA CONSULTATION PRECONCEPTIONNELLE

- Elle permet de préciser l'attitude face à un désir de grossesse. Il semble prudent de déconseiller la grossesse chez les femmes ayant une SSc de forme diffuse et/ou des anticorps anti-Scl-70 depuis moins de 4 ans. Une atteinte rénale même minime est le plus souvent considérée comme une contre-indication absolue à la grossesse. Un dosage de la protéinurie des 24 h, une recherche de sang dans les urines et une mesure de la clairance de la créatininémie seront systématiquement réalisés. Certains auteurs ont même proposé une histologie rénale systématique avant la grossesse. Un bilan complet à la recherche d'une atteinte viscérale grave (fraction d'éjection ventriculaire inférieure à 30 %, HTAP, capacité vitale fonctionnelle < 50 % de la théorique, malabsorption sévère) sera systématiquement réalisé. Si une telle atteinte est présente, on déconseillera la grossesse tant que les paramètres ne se sont pas améliorés. Dans toutes ces situations contre-indiquant la grossesse, une contraception efficace par oestroprogestatifs devra être proposée. Enfin, on recherchera un diabète cortico - induit, une hypertension artérielle et une hypothyroïdie infra clinique souvent associée au syndrome CREST.

- En l'absence de contre-indication à la grossesse, il est préférable de planifier la grossesse.

11-3-2-PRISE EN CHARGE DE LA GROSSESSE AU COURS DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

- Elle comporte essentiellement :

- Une surveillance de la fonction rénale, les paramètres hépatiques et hématologiques.
- Une surveillance du rythme cardiaque fœtal par échographie.
- Une surveillance quotidienne de la pression artérielle.
- Sur le plan thérapeutique, les AINS (sauf 3^{ème} trimestre), les corticoïdes, la D-penicillamine, l'Azathioprine et le Cyclophosphamide sont contre-indiqués.

11-3-3-L'ACCOUCHEMENT

- Les patientes sclérodermiques posent de nombreux problèmes sur le plan obstétrical et anesthésique lors de l'accouchement. Des problèmes physiques liés à la constriction du vagin, des hanches, et la peau abdominale tendue sont possibles, rendant le travail difficile. Dès le début du travail, une voie d'abord veineuse est nécessaire. La pièce où se trouve la patiente et les perfusions, doivent être réchauffées

- L'accouchement est fait préférentiellement par voie basse. Si une césarienne est réalisée, la cicatrisation est bonne même si la peau abdominale est atteinte par la SSc à condition qu'une attention particulière soit apportée à la fermeture de l'incision.

11-3-4-LE POST PARTUM

- Après l'accouchement, il faut poursuivre la surveillance 24 à 72 heures en soins intensifs en raison du risque d'aggravation de la fonction rénale, d'une poussée hypertensive ou d'une décompensation d'une HTAP. La possibilité d'une crise rénale aiguë sclérodermique dans le post-partum immédiat doit rester à l'esprit et une surveillance rapprochée de la pression artérielle doit être réalisée.

12- TRAITEMENT DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

- La sclérodémie est une maladie rare et par conséquent il est difficile de réunir des séries importantes de groupe de patients homogènes. En général les traitements de fond sont jugés sur les critères de L'ACR et sur le score cutané de RODNAN qui est très subjectif. Les traitements dirigés contre une localisation viscérale sont plus faciles à évaluer. Il faut tenir compte de la topographie de l'atteinte et de son évolutivité.

12.1 -TRAITEMENTS GENERAUX

12-1-1 -MESURES GENERALES

- Le tabagisme est vivement déconseillé en raison de son action sur les vaisseaux et les poumons, l'exercice physique régulier, les massages, la rééducation, l'application de la chaleur (paraffine, bains chauds) permettent de préserver la mobilité, de prévenir les contractures et de combattre l'atrophie musculaire (34).

12-1-2 -CORTICOTHERAPIE GENERALE

- Les corticoïdes par voie générale sont efficaces sur les réactions inflammatoires cutanées, articulaires, musculaires et pulmonaires. On obtient souvent une bonne réponse symptomatique, mais les corticoïdes n'ont pas fait la preuve de leur efficacité sur les atteintes viscérales et le pronostic global de la sclérodémie (34).

- La responsabilité des corticoïdes dans la constitution de l'atteinte rénale et de l'hypertension artérielle maligne reste controversée (34,164). Différentes séries ont en effet montré que ces complications survenaient plus souvent chez des patients ayant été traités par de fortes doses de corticoïdes(164). Les doses quotidiennes sont comprises entre 0,1 mg/kg/j pour une atteinte articulaire et 1 mg/kg/j en cas d'atteinte pulmonaire et dans les syndromes de chevauchement.

12-1-3 -D- PENICILLAMINE (TROLOVOL®) (2,165,166,167)

- La D-pénicillamine a été proposée dans le traitement il y a plus de 30 ans lorsque l'on remarqua que des patients traités pour une maladie de Wilson avaient un amincissement de la peau. CLEMENTS et al en 1999 ont mené une étude multicentrique, contrôlée et randomisée portant sur 134 malades atteints de sclérodémie systémique d'apparition récente, et ont comparé l'efficacité de la D-pénicillamine à haute dose (750 à 1 000 mg/j) chez 66 patients, avec une dose très réduite (125 mg un jour sur deux) chez 68 patients. Les auteurs supposent qu'à cette dose la D-pénicillamine peut être considérée comme un placebo. Trente-deux et 36 patients respectivement terminèrent deux ans de traitement. La variation du score cutané était identique dans les deux groupes ; le nombre de crises rénales graves et de décès (8 et 8 dans le groupe dose élevée, 10 et 12 dans le groupe dose faible) ne différait pas significativement, contrairement aux effets indésirables qui, pour 80% des cas, survenaient chez les patients recevant des doses élevées. Comme il n'y avait pas de groupe témoin sous véritable placebo cette étude ne permettait pas d'affirmer que la D-pénicillamine à faible dose était inefficace mais selon les auteurs, si l'on désire utiliser ce médicament pour traiter une sclérodémie, il n'y a probablement aucun avantage à prescrire des doses supérieures à 125 mg un jour sur deux. Indiscutablement ces résultats jettent un

doute sur l'efficacité réelle d'une substance qui jusqu'à présent était considérée comme un traitement de fond tout à fait valable (sinon le seul) de la sclérodémie.

12-1-4 -METHOTREXATE

- Ce produit est testé de façon systématique dans la plupart des connectivites. On dispose de deux études contrôlées, randomisées, contre placebo au cours de la sclérodémie. VAN DEN HOOGEN et al (168) ont utilisé le méthotrexate à la dose de 15 mg par semaine par voie intramusculaire chez 17 patients, alors que 12 recevaient le placebo. Malgré un nombre important de sorties d'essai, une réponse favorable fut notée chez les patients sous méthotrexate, avec une amélioration objective portant sur le score cutané et la créatininémie. Les résultats très préliminaires, d'une autre étude portant sur 25 malades sous 15 mg par semaine de méthotrexate, comparés à 20 malades sous placebo ont révélé également une tendance favorable avec le méthotrexate. On retiendra la survenue de 7 décès sous placebo contre 2 sous méthotrexate (169). Pour l'instant, les résultats du méthotrexate doivent être interprétés avec précaution, étant donné le faible nombre de malades traités. Bien que l'on ait l'impression que le médicament possède une certaine efficacité, il est beaucoup trop tôt pour le placer parmi les traitements de fond de la sclérodémie. En 2001 une équipe anglo-américaine, dans une étude rétrospective randomisée portant sur 62 patients a démontré le manque d'intérêt du méthotrexate dans les formes débutantes de la maladie, mais un effet bénéfique modéré sur l'atteinte cutanée (169).

12-1-5 -INTERFERON

- Contrairement à l'interféron α qui s'est avéré inefficace, voire nocif, au terme d'une étude contrôlée et randomisée (170), l'interféron γ semblait doué d'une certaine activité en tant que traitement de fond de la sclérodémie. Une étude contrôlée contre placebo (171) a comparé l'action de l'interféron γ chez 27 sclérodermiques à celle d'un placebo chez 17 patients. Il faut remarquer le grand nombre de sorties d'essai, car 29 patients seulement ont terminé l'étude. Dans l'ensemble, les auteurs notaient une amélioration significative des atteintes cutanées (score cutané, ouverture de la bouche). Les localisations viscérales ont été également favorablement influencées, et il n'en est pas apparu de nouvelles sous traitement, notamment rénales. En revanche, les paramètres de qualités de vie ne furent améliorés que dans le groupe contrôle. Les auteurs concluent que l'interféron γ avait des effets favorables modérés sur l'état cutané et les localisations viscérales de la sclérodémie, et que sa tolérance était acceptable. Ces résultats confirmaient deux études ouvertes antérieures (172,173), qui montraient également une action favorable sur la peau et une stabilisation des lésions viscérales. En revanche, une autre étude ouverte portant sur 20 malades atteints d'une sclérodémie récente était beaucoup moins optimiste (174) : quelques malades avaient une amélioration modeste (20%) du score cutané, et un seul était entré en rémission. Les effets indésirables étaient importants : exacerbation du syndrome de raynaud chez cinq patients, développement de crises rénales chez deux malades. Les auteurs considéraient que l'interféron γ avait procuré un bénéfice très marginal sur l'état cutané, au prix d'effets indésirables trop fréquents. Le produit utilisé était l'interféron γ recombinant (IMUKIN) et les doses variaient considérablement d'une étude à l'autre : 60 à 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ trois fois par semaine pendant 8 mois ou 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ pendant 18 semaines (173). Il faut rappeler par ailleurs le coût prohibitif de cette substance.

12-1-6 -CICLOSPORINE

- Des taux élevés d'interleukine 2 et/ou de son récepteur soluble produit par les lymphocytes T activés sont fréquemment retrouvés au cours de la SSc débutantes. La ciclosporine inhibe sélectivement la libération d'interleukine 2. Ferri ET AL (115) ont réalisé une étude prospective randomisée chez 20

patients atteints de SSc évoluant depuis moins de 5 ans avec une atteinte cutanée progressive et/ ou une atteinte pulmonaire interstitielle. Le suivi était de 24 mois. L'amélioration du score cutané était de l'ordre de 30% pendant les 12 premiers mois et cessait après l'arrêt de la ciclosporine

12-1-7 -ETANERCEPT

- A été testé dans le cadre d'une étude pilote chez dix patients atteints de sclérodermie systémique évoluant depuis moins de cinq ans. Les patients dont la DLCO était inférieure à 35%, le taux d'hémoglobine inférieur à 9,5 g/dl, le taux de créatinine plasmatique supérieur à 18 mg/l ou qui étaient hypertendus étaient exclus. Le score cutané de RODNAN constituait le principal critère d'évaluation, les autres étant les tests pulmonaires, l'amplitude d'ouverture buccale et d'extension des mains ainsi que la qualité de vie (SHAQ) et l'appréciation globale du clinicien. Chaque patient recevait 25mg d'ETANERCEPT par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant six mois. La dose maximale de PREDNISONNE autorisée était de 10 mg/jr. Neuf femmes et un homme ont participé à l'étude, d'âge moyen de 52,6 ans (extrêmes : 27-71) chez lesquels la durée moyenne d'évolution de la sclérodermie était de 17 mois. Un patient est rapidement sorti de l'étude du fait de l'aggravation d'ulcérations digitales aboutissant à la gangrène. A la fin de l'étude, le score cutané de RODNAN était amélioré chez quatre patients, de 44% en moyenne (extrêmes : 27-74%) et inchangé chez les cinq autres. Les patients « répondeurs » avaient une maladie évoluant depuis moins longtemps que les autres patients. Les épreuves fonctionnelles pulmonaires sont restées stables. L'impression des patients et des cliniciens était plutôt bonne, le questionnaire de qualité de vie légèrement amélioré. L'ouverture de la bouche et l'extension de la main n'étaient pas améliorées dans leur amplitude. Il n'y a eu aucun épisode infectieux. Une étude randomisée versus placebo sera nécessaire pour mieux préciser la place de l'ETANERCEPT dans le traitement de la sclérodermie systémique (115).

12-1-8 - PHOTOPHERESE EXTRACORPORELLE (175,176)

- La photophérèse extracorporelle consiste à prélever le sang du patient, à en séparer les leucocytes et à irradier ces leucocytes par des rayons ultraviolets après y avoir ajouté un psoralène. Ces leucocytes sont ensuite réintroduits dans l'organisme du patient. Le rythme est d'une séance de deux jours de suite par mois. Cette technique possède une action immuno-modulatrice qui est utilisée dans le traitement de certaines tumeurs malignes et au cours de connectivites, dont la sclérodermie. Dans une étude contrôlée contre la D-pénicillamine, la photophérèse extracorporelle s'était avérée légèrement plus efficace, mais de façon non significative. Deux études récentes ont été consacrées à cette méthode. Une première étude de 14 malades traités pendant 6 à 45 mois trouvait une stabilisation de l'évolution de la maladie, une rémission partielle de l'état cutané, sans modification des manifestations viscérales. Le travail le plus récent portait sur 19 malades traités pendant un an en *cross over* : Les résultats furent décevants. Les modifications cutanées étaient non significatives et les quelques améliorations survenues pendant le traitement ne persistèrent pas à l'arrêt de celui-ci. Les résultats obtenus étaient trop insuffisants pour justifier l'utilisation régulière de la photophérèse extracorporelle.

12-1-9 -GREFFE DE MOELLE (177,178,179)

- La transplantation de cellules souches médullaires autologues après chimiothérapie ablative provoque une immunosuppression très profonde ; elle est proposée depuis quelques années comme traitement des formes graves de connectivites, auxquelles elle pourrait apporter une rémission. La sclérodermie est parmi les affections candidates à ce traitement. **Le tableau XI** reproduit les critères permettant de choisir les cas de sclérodermie justiciables d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSHP) avec sélection de CD34+ tels qu'ils sont proposés par le groupe interdisciplinaire français

« ISAMAIR ». Le principe est de retenir des formes récentes évolutives avec atteinte viscérale modérée, mais d'exclure les cas avec atteinte viscérale sévère, voire terminale, contre laquelle cette transplantation serait inefficace.

- En 2002, 13 SSc ont été transplantées alors que 10 patients sclérodermiques candidats à ce traitement mais non inclus sont morts de leur maladie en 2 ans. La greffe de CSHP a été responsable d'un décès dans un cas. Après 14 mois de recul, 8 SSc ont été améliorées significativement sur le plan fonctionnel, cutané et pulmonaire. La faisabilité de cette nouvelle procédure thérapeutique est démontrée avec une faible toxicité et un possible bénéfice dans la SSc. Son efficacité doit être comparée au Cyclophosphamide en bolus mensuel.

TABLEAU XI

Critères de sélection pour une transplantation de cellules souches autologues au cours de la sclérodermie d'après le groupe ISAMAIR (177)

Critères d'inclusion

Sclérodermie diffuse systémique, touchant le tronc et évoluant rapidement en moins de trois ans, avec présence d'une des atteintes spécifiques ci-dessous, sans amélioration après trois mois d'évolution sous traitement immunosuppresseur, avec ou sans corticoïdes, et sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

*** Atteinte myocardique avec au moins un des éléments suivants :**

Trouble de la conduction défini par BAV 1, 2 ou 3

Trouble du rythme ventriculaire

Fraction éjection isotopique du ventricule gauche < 65 % +/- 10 %

*** Atteinte pulmonaire avec au moins un des éléments suivants :**

Baisse de la DLCO < 70 % de la théorique

Pression artérielle pulmonaire moyenne > 40 mmHg (échographie)

PaO₂ sous air ambiant < 50 mmHg

La présence d'une alvéolite au LBA peut être associée ou non à l'un des critères d'atteinte pulmonaire ci-dessus.

*** Albuminémie < 25 g/l**

Critères de non-inclusion

***Atteinte viscérale grave**

Insuffisance cardiaque ou trouble du rythme non contrôlé

Fraction éjection isotopique < 30 %

Baisse de la DLCO < 45 %

Clairance calculée de la créatinine < 20 ml/mn /m²

*** Age > 60 ans et < 18 ans.**

12.1.10 -TRANPLANTATION PULMONAIRE (115)

- La SSc a longtemps été considérée comme une contre indication à la transplantation pulmonaire. Sur 4 ans, SCHACHNA et Al rapportent leur expérience de ce traitement chez 25 patients atteints de SSc et candidats potentiels à une greffe pulmonaire. L'indication n'a finalement pas été retenue chez 4 d'entre eux (deux insuffisances rénales, une insuffisance coronarienne sévère, un patient avec défibrillateur implantable). Trois patients n'ont pas souhaité la transplantation et 4 sont actuellement en cours de bilan. Sept patients ont été greffés dont les âges allaient de 36 à 53 ans. Quatre avaient une atteinte interstitielle prédominante, 3 une HTAP prédominante. Une transplantation pulmonaire simple a été pratiquée chez les patients avec HTAP prédominante, une transplantation bi-pulmonaire chez les patients avec atteinte interstitielle prédominante et une transplantation cœur- poumon chez 1 patient ayant les deux atteintes. Deux patients sont décédés à J9 et J 57, le premier d'un rejet aigu, le second d'un hématome sous dural. Cinq patients sont vivants avec une médiane de 15 mois. Malgré sa difficulté la transplantation pulmonaire apparaît comme un espoir thérapeutique chez certains patients atteints de SSc avec fibrose pulmonaire grave ou HTAP.

12.2 -TRAITEMENTS DES MANIFESTATIONS SCLERODERMIQUES

- La gravité de la sclérodermie tient essentiellement à l'apparition de localisations viscérales qui, pour certaines (rénales, cardiaques et pulmonaires), mettent directement en jeu le pronostic vital. Contre ces manifestations, on dispose de traitements symptomatiques qui, contrairement aux traitements de fond, sont souvent efficaces. La tendance, actuelle est à privilégier la prise en charge des différentes manifestations sclérodermiques pour améliorer la qualité de vie des patients.

12.2.1 -SYNDROME DE RAYNAUD

- Manifestation constante de la sclérodermie, le syndrome de Raynaud peut revêtir des aspects redoutables, par la gêne fonctionnelle et les douleurs qu'entraînent les crises ischémiques, et par l'apparition d'ulcérations, voire de mutilations distales. Les inhibiteurs calciques constituent le traitement habituel du syndrome de Raynaud de la sclérodermie dans ses formes bénignes : NIFEDIPINE, DILTIAZEM et surtout AMLODIPINE à action prolongée (un comprimé à 5 mg par jour). Les études aussi bien ouvertes que contrôlées confirment l'efficacité de ces médicaments. Ils ont néanmoins des limites : effets indésirables à type de céphalées, vertiges ou œdèmes des membres inférieurs, absence de réponse chez certains malades. Le LOSARTAN (COZAAR ®) a fait récemment l'objet d'une étude contrôlée confirmant son efficacité et sa bonne tolérance. Le bénéfice clinique obtenu dans les syndromes de Raynaud secondaires à une sclérodermie est toutefois inférieur à celui qui est obtenu chez les patients ayant un syndrome de Raynaud idiopathique (180). Les formes les plus graves, celles qui s'accompagnent d'ulcérations résistantes, sont l'indication de l' ILOMEDINE (ILOPROST®). Ce dérivé synthétique de la prostacycline s'utilise en perfusion veineuse à dose croissante : 0,2 à 2 ng /kg / minute, en 3 à 6 heures par jour pendant 5 jours pour certains, plus longtemps pour d'autres (10 à 28 jours). La vitesse de perfusion et la dose sont réglées en fonction des effets indésirables (céphalées, poussées ou chutes tensionnelles). Les résultats d'une étude contre placebo ont confirmé l'intérêt du produit : diminution significative du nombre de crises, cicatrisations des ulcérations plus fréquentes sous Iloprost (181). Actuellement on peut considérer l'Iloprost comme le traitement le plus efficace du syndrome de Raynaud grave de la sclérodermie. Mais c'est un traitement astreignant (et onéreux). L'action de l'Iloprost oral est très discutée(115). Signalons, parmi les petits moyens, l'action favorable de la pommade à base de dérivés nitrés appliquée sur les doigts (mais ces dérivés sont parfois responsables de céphalées), la mise en place d'un patch nitré sur le poignet, le port de sous-gants en soie.

- L'action de l'Iloprost a également été évaluée sur l'évolution globale de la maladie, en utilisation cyclique : cinq jours de perfusion tous les mois ou tous les trois mois pendant un an. Des résultats favorables ont été obtenus dans une étude ouverte (115,182) (amélioration du score cutané et des phénomènes ischémiques), mais ils ont été contredits dans une autre étude, où il fallait l'adjonction contrôlée de ciclosporine à faible dose (2,5 mg/kg/j) pour obtenir une amélioration.

- Les ulcérations digitales sont l'aboutissement des formes les plus graves de syndrome de Raynaud. Leur traitement médical consiste en l'application locale d'antibiotiques, de lavages détersifs fréquents. Mieux vaut éviter l'excision chirurgicale, bien que certains auteurs préconisent le débridement des ulcérations pour permettre la formation de tissu de granulations. Enfin, dans deux études récentes ouvertes non contrôlées, la Persantine (115) et la N- acetyl-cysteine (183) par voie intraveineuse ont montré leur efficacité dans le traitement des ulcérations digitales du CREST et dans le syndrome de Raynaud.

12.2.2 -ATTEINTES MUSCULO-SQUELETTIQUES

- Les arthropathies avec synovite sont une éventualité rare au cours de la sclérodermie. Elles peuvent bénéficier d'un traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les corticoïdes, bien que ces substances doivent être prescrites avec précaution chez des patients au tube digestif fragile. L'atteinte musculaire peut se réduire à une simple myopathie sans conséquence fonctionnelle majeure, qui ne nécessite pas de traitement. En revanche, il existe des formes plus sévères, à type de myopathie inflammatoire, qui justifient le recours à la corticothérapie à des doses élevées : 40 à 60 mg / jour (164). Rappelons que les corticoïdes, surtout à ces doses, sont susceptibles d'avoir une action délétère sur l'évolution générale de la maladie, en favorisant notamment les crises rénales : leur utilisation doit donc, dans la mesure du possible, être évitée ou limitée (164). Pour essayer de réduire ce traitement, divers immunosuppresseurs peuvent être utilisés.

- Le traitement de la calcinose sous-cutanée du syndrome CREST est anecdotique. La colchicine est utilisée en cas de poussée inflammatoire sur une plaque calcifiée. L'exérèse chirurgicale en est déconseillée : les plaques sont profondes, difficiles à atteindre ; la cicatrisation est longue et aléatoire, les récurrences habituelles.

12.2.3 -ATTEINTES DIGESTIVES

- Tous les étages du tube digestif peuvent être atteints par la sclérodermie : œsophagite par dysfonctionnement du cardia et reflux gastro-œsophagien, retard à la vidange gastrique, atonie intestinale avec prolifération microbienne et incontinence anale.

- Le traitement du reflux gastro-œsophagien et de l'œsophagite peptique qui en résulte a grandement bénéficié de la mise au point des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Certes, les petits moyens sont utiles : dormir la tête surélevée, faire de petits repas, ne pas se coucher dans les trois heures qui suivent le repas, arrêter de fumer. Mais le recours à des médicaments est en général indispensable. La posologie quotidienne est à 40 mg / jour en deux prises ; elle peut être augmentée jusqu'à 80 mg. Même à ces doses élevées, ce traitement prolongé sur plusieurs années demeure efficace et bien toléré, d'autant qu'une fois instauré, il devient difficile de l'interrompre.

- L'hypomotilité de l'estomac et de l'intestin grêle est responsable de retard à la vidange gastrique, et surtout d'un syndrome de pseudo-occlusion intestinale chronique, qui se traduit par des nausées, des vomissements, une distension abdominale douloureuse. Cette parésie digestive se complique de

pullulation microbienne et de malabsorption. Le traitement consiste en l'administration de substances prokinétiques, comme le METOCLOPRAMIDE (Primpéran ®), la DOMPERIDONE (Motilium ®) ou surtout le CISAPRIDE (Prépulsid ®). Ce dernier stimule la vidange gastrique, améliore la coordination antro-duodénale, accélère le transit de l'intestin grêle (184). Cependant, à cause des effets indésirables cardiaques qu'il peut provoquer, à type de troubles du rythme (torsade de pointe) parfois mortels, le CISAPRIDE voit sa commercialisation suspendue (juin 2000). Dans les formes graves résistantes à ces médicaments, on peut utiliser l'OCTEOTIDE (Sandostatine ®), un analogue de la somatostatine. Sous l'influence de ce médicament, la motilité intestinale des sclérodermiques est stimulée, coordonnée et renforcée. La pullulation microbienne est également réduite. La posologie habituelle est de 50 µg / jour en injections sous-cutanées vespérales, pouvant être augmentée à 100, voire 200 µg si nécessaire. Trois malades, atteints d'une pseudo-occlusion chronique grave, avec dénutrition majeure, ont vu leurs symptômes disparaître rapidement sous l'influence de ce médicament. La pullulation microbienne est traitée par antibiothérapie (macrolides exceptés), prolongée. Des études récentes ont démontré l'efficacité de L'ERYTHROMYCINE (250 mg, 20 min avant les repas) dans les atonies coliques, sa tolérance est meilleure que celle du METOCLOPRAMIDE (185).

12.2.4 -ATTEINTE CUTANEE LOCALISEE

- Certaines thérapeutiques sont dirigées plus spécifiquement contre la sclérose de la peau, surtout lorsqu'elle est localisée, linéaire, en coup de sabre ou qu'il s'agit de morphee. Le Methotrexate (168), à raison de 15 mg / semaine chez l'adulte et 7,5 mg par semaine, associé aux corticoïdes chez l'enfant. N'oublions pas la PIASCLEDINE, considérée comme très efficace dans les morphees et sclérodermies linéaires (34) à la dose de 300 mg, voire 600 mg / jour. LA COLCHICINE est prescrite dans la SSc en tant qu'antifibrosant. Une étude randomisée en double aveugle portant sur 68 patients a montré l'efficacité de la RELAXINE recombinante humaine (Rrh) à la dose de 25µg/kg/j dans l'atteinte cutanée de la SSc (186).

12.2.5 -ATTEINTE PULMONAIRE

- L'atteinte pulmonaire interstitielle est une des causes majeures de mortalité au cours de la sclérodermie. Pour éviter cette évolution fatale, il faut traiter ces patients, le plus précocement possible, au stade d'alvéolite, avant la constitution d'une fibrose irréversible. Dans ces conditions, seul le CYCLOPHOSPHAMIDE semble avoir une action favorable. Dans une étude rétrospective portant sur 122 patients ayant une alvéolite, STEEN et al ont constaté que ceux qui recevaient du cyclophosphamide avaient une amélioration des fonctions pulmonaires supérieure à celle procurée par les corticoïdes à fortes doses, par d'autres immunosuppresseurs, et par la D-pénicillamine (187). Les malades atteints d'alvéolite ont eu une survie plus prolongée lorsqu'ils recevaient du cyclophosphamide, comparés à ceux qui n'en recevaient pas.. En revanche, un schéma associant bolus de cyclophosphamide (15 mg/kg) et bolus de méthylprednisolone (10 mg/kg) toutes les trois, puis quatre semaines pour un total de six cures, a permis la stabilisation des EFR et une amélioration des images en tomодensitométrie. Un effet favorable fut également noté sur l'état cutané (188). Ce médicament est actuellement le plus utilisé dans les formes les plus graves de la maladie, mais les protocoles sont très variables d'une équipe à l'autre, il sera probablement difficile d'avoir une vision objective de son efficacité réelle (189).

- Une manifestation pulmonaire éminemment redoutable est l'hypertension artérielle pulmonaire. L'Iloprost en perfusion s'est montré capable de diminuer les chiffres de la résistance vasculaire pulmonaire de plus de 25% chez 13 patients sur 16, tandis que s'amélioraient la dyspnée et la résistance à l'effort (181,182). Des résultats identiques ont été obtenus avec l'iloprost en aérosol (115) dans une étude réalisée à LILLE (36).

- A côté du traitement classique associant oxygénothérapie, anticoagulation et traitement vasodilatateur (inhibiteurs calciques et prostacyclines par voie intraveineuse), se développent actuellement de nouveaux traitements :

- LE SIEDENAFIL (VIAGRA^o) : A permis d'améliorer une HTAP p réfractaire à la PGI2 (Iloprost) chez 8 SSc . La combinaison des deux traitements a permis de réduire la PAP de 20% après 24 semaines de traitement. Cette molécule qui est un inhibiteur de la phosphodiesterase V, diminue les résistances artérielles pulmonaires en augmentant les taux de GMP cyclique dans les vaisseaux du réseau pulmonaire. Le VIAGRA pourrait être une alternative thérapeutique dans les HTAP avec un Raynaud sévère (190).

- LE BOSENTAN (inhibiteur du récepteur de l'endotheline I) : L'endotheline est le plus puissant des agents vasoconstricteurs. Dans la SSc compliquée d'HTAP il a été observé une élévation des taux circulants d'endotheline I. Cette élévation pourrait être liée à un polymorphisme particulier du gène du récepteur de l'endotheline I. L'efficacité du Bosentan a été évaluée dans une grande étude randomisée contre placebo ayant inclus 213 patients souffrant d'HTAPp dont 47 d'origine sclérodermique. La comparaison de cette molécule à la dose de 2 x250 mg / j et de 2x 105 mg / j avec un placebo a permis de démontrer une efficacité symptomatique après 16 semaines de traitement. Les 2 doses de Bosentan ont permis d'améliorer le périmètre de marche et la dyspnée de façon significative (116,191,192).

- Ces traitements sont d'autant plus efficaces qu'ils sont instaurés précocement avant que l'HTAP ne soit fixée (190,193).

- Une amélioration substantielle a été signalée après une septostomie auriculaire chez un patient ayant une SSc avec HTAP isolée sévère (194).

12.2.6 -ATTEINTES RENALES ET CARDIAQUES

- Le pronostic très sombre de la crise rénale hypertensive de la sclérodermie a été « miraculeusement » amélioré par l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (115,126,127,128). Le taux de survie à un an est ainsi passé de 15% à 76%. Ce traitement ne permet pas toujours d'éviter la dialyse, mais celle-ci peut être arrêtée au bout de quelques mois dans plus de la moitié des cas. En revanche, les IEC ne semblent pas susceptibles de prévenir l'apparition d'une crise rénale. Les corticoïdes à doses élevées (plus de 15 mg / jour de Prédnisone) favoriseraient la survenue de ces crises.

- L'atteinte cardiaque, cause possible d'évolution fatale, peut comporter une cardiomyopathie, des troubles du rythme ou une atteinte des vaisseaux coronaires distaux. Si la NIFEPIDINE s'est avérée capable d'améliorer la perfusion du myocarde, son action sur l'évolution clinique de la cardiopathie reste mal connue. Pour l'instant, les seuls traitements sont symptomatiques à l'exception du CYCLOPHOSPHAMIDE avec les réserves exprimées ci-dessus.

13. ETUDE DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE EN MARTINIQUE

13.1 - MATERIEL ET METHODES

- L'objectif de l'étude, que nous avons mené en Martinique, a été d'évaluer les différentes atteintes organiques ainsi que la rapidité évolutive de la sclérodermie systémique par rapport aux données de la littérature.

13.1.1 -POPULATION ETUDIEE

- Nous avons réalisé notre étude sur la sclérodermie systémique en Martinique entre 1980 et 2002 à partir de patients hospitalisés ou suivis en consultation externe au Centre Hospitalier Universitaire Pierre Zobda Quitman de Fort-de-France : Dans les services de Médecine Interne (Services du Pr ARFI et du Dr NUMERIC), de rhumatologie (Service du Pr JEAN-BAPTISTE), de dermatologie (Service du Dr QUIST). Le département d'informatique médical (DIM) nous a fourni 11 dossiers.

13.1.2 -TYPE DE L'ETUDE

- L'étude a été réalisée de façon rétrospective sur une population de 39 patients dont une patiente guadeloupéenne, trois patientes guyanaises et quatre patientes européennes de la Métropole.

13.1.3 -MODE DE SELECTION

- Les patients avaient tous au moins un critère majeur ou deux critères mineurs des critères cliniques de l'American Rheumatism Association (**Tableau II**) pour le diagnostic de sclérodermie systémique. Ils ont ensuite été classés selon la classification de Leroy et coll en forme limitée et diffuse (**Tableau III**).

- **Les critères de SSc grave de notre étude étaient :**

- Atteinte cutanée : score de RODNAN entre 25 et 50 **OU**
- Atteinte digestive : syndrome de malabsorption, atonie colique, pseudo-occlusion intestinale **OU**
- Atteinte pulmonaire : fibrose pulmonaire des bases, diminution de la CV de 55% de la valeur théorique, alvéolite lymphocytaire et/ou hémorragique, HTAP **OU**
- Atteinte cardiaque : cardiomyopathie avec atteinte de la FEV, insuffisance cardiaque congestive, péricardite avec tamponnade **OU**
- Atteinte rénale : crise rénale sclérodermique (HTA maligne+ insuffisance rénale aiguë+ anémie hémolytique micro-angiopathique).

13.1.4 - RECUEIL DES INFORMATIONS CONCERNANT LES PATIENTS

- Nous avons collecté toutes les informations dans les dossiers médicaux de patients exploités selon un questionnaire (**annexe N°3**) qui comportait outre l'identité des patients, leurs antécédents, leurs âges au moment du diagnostic, la date de survenue des différentes manifestations organiques, les rechutes. Le bilan paraclinique s'orientait essentiellement vers l'extension éventuelle de la maladie aux différents organes (poumon, cœur, rein), les traitements médicamenteux anciens ou nouvellement introduits en particulier, les traitements immunosuppresseurs et les effets iatrogènes.

13.1.5 - METHODE STATISTIQUE

- Les données recueillies ont été enregistrées et analysées en utilisant un logiciel statistique (EXCEL). Le suivi de chaque patient a été compté à partir de la date du diagnostic jusqu'à la date de la dernière consultation ou du décès. L'étude de la survie a utilisé l'estimation de Kaplan-Meier (**figure 10**).

13.1.6 - RESULTATS

- 45 cas de SSc ont été recueillis par nos différents services.

- 39 dossiers correspondaient aux critères de l'ARA.

- 6 dossiers ont été exclus:

- Un dossier qui correspondait à une lèpre lépromateuse qui se traduisait par des œdèmes de la face et des extrémités donnant un aspect de sclérodermie œdémateuse.

- Quatre dossiers correspondaient à une sclérodermie localisée de type Morphée en plaque ou Morphée en bande.

- Un dossier qui ne répondait pas aux critères de L'ARA (présence d'un seul critère mineur).

**CAS N°1 Madame (FL) guyanaise née le 04.05.60
(41 ans)**

Service d'Hospitalisation : 5D (Rhumatologie Médecine Interne).

ANTECEDENTS : HTA

- Sclérodémie systémique découverte en mai 1994 (34ans) au centre hospitalier de Cayenne. Patiente perdue de vue jusqu'en 1999 où elle était hospitalisée au centre hospitalier de Cayenne pour péricardite, insuffisance cardiaque droite et SDRA, puis transfert au 5D pour bilan évolutif de sa maladie qui retrouvait un syndrome de Raynaud, une sclérodactylie, un vitiligo et une limitation de l'ouverture buccale sur le plan cutané ; un syndrome sec clinique, un RGO confirmé par une pHmétrie et FOGD, des crépitations à l'auscultation pulmonaire, avec syndrome interstitiel des bases à la radiographie pulmonaire et une tomодensitométrie thoracique normale, une péricardite avec HTAP à 59 confirmée par l'échographie cardiaque. Sur le plan biologique des AAN à 1/2560, des Ac anti DNA natifs à un taux faible, les anticorps antiphospholipides, anti SCL 70 et anti centromère étaient négatifs. La patiente était sortie sous PREDNISONE 10 mg/j, AZATHIOPRINE (IMUREL 100mg/j), FUROSEMIDE (LASILIX 40 1/j), FOZINOPRIL (FOZITEC 10 1/j), FLUINDIONE (PREVISCAN 1/j) et larmes artificielles.

- Le bilan évolutif réalisé en juillet 2000 au CHU de Fort de France retrouvait une prise de poids de 18 Kg avec fasciès cushinoïde, une aggravation rapide de l'atteinte cutanée avec limitation de l'ouverture buccale à 2 cm, une nécrose pulpaire et un Score de RODNAN à 20. Un syndrome restrictif avec diminution de la DLCO à 42,4% à l'EFR (CV à 45%, CPT à 28,4%), une alvéolite lymphocytaire et macrophagique au LBA (83% de macrophages, 16% de lymphocytes), une HTAP à 68 mmHg (au cathétérisme droit) avec péricardite à l'échographie cardiaque. Le bilan rénal était normal (créat à 73 μ mol/l, protéinurie négative à 0,04g/24h). La patiente a reçu 4 cures d'ILOMEDINE et 6 bolus de CYCLOPHOSPHAMIDE. L'échographie cardiaque réalisée après la 3^e cure d'ILOPROST montrait la persistance d'une HTAP à 70 mmHg.

- Un deuxième bilan évolutif réalisé en avril 2001 retrouvait un amaigrissement de 10 Kg, un score HAQ à 9/20, un Score de RODNAN à 27, une hypergammaglobuline à 25 g/l, une hypoxie normocapnie aux gaz du sang (PO₂ 61 mm.Hg ; PCO₂ 26 ; Ph 7,49mm.Hg). Le scanner thoracique réalisé montrait un aspect en verre dépoli. Une hémorragie intra alvéolaire au LBA avec un score de GOLDE à 134 et augmentation des lymphocytes T8. Une HTAP à 70mmHg avec dilatation importante des cavités droites et péricardite à l'échographie cardiaque. Le bilan rénal était normal (créatinine à 64 μ mol/l, protéinurie à 0,14g/24h).

- La patiente est sortie avec un traitement par MYCOPHENOLATE MOFETIL (CELLCEPT 1g/j), NEORAL 100 mg/j, PREDNISONE 20 mg/j, FLUINDIONE (PREVISCAN $\frac{1}{2}$ CP), FOZINOPRIL (FOZITEC 10 1/j), FUROSEMIDE (LASILIX 40mg/j), INDOCOLLYRE X 3/j.

- La patiente était proposée pour être incluse dans le protocole ISAMAIR mais a refusé l'autogreffe. Actuellement, la patiente est suivie au centre hospitalier de Cayenne, son état clinique est stable.

Au total : - Sclérodémie systémique (forme diffuse grave) avec atteintes œsophagienne, pulmonaire et cardiaque.
- Recul évolutif (8 ans).

CAS N°2 Madame (TJ) née le 03.01.41 (60 ans)
Service d'hospitalisation : 3D - 5D

- Sclérodémie systémique diagnostiquée en 1979 (38 ans) devant l'association d'un syndrome de Raynaud, d'une sclérodactylie, d'une atteinte cutanée proximale (aspect figé du visage, limitation de l'ouverture buccale, effacement des rides, peau fine au niveau du cou, peau cartonnée au niveau du tronc), apparition d'un vitiligo en 1982, d'une arthrite de la cheville gauche et d'une carpité bilatérale. Sur le plan biologique, un syndrome inflammatoire (VS 55/82), un bilan rénal normal (créat à 81 $\mu\text{mol/l}$, protéinurie négative), AAN positifs à 1/640 mouchetés en immunofluorescence, Ac anti-SCL 70 et anti-centromères négatifs, LWR positif (latex à 160, waaler rose à 64), Ac Anti-SSA, anti-SSB positifs, anticorps anti-DNA natif positifs à 64, une hypergammaglobulinémie polyclonale à 33,4 g/l. La radiographie pulmonaire, le TOGD et les EFR étaient normaux.

- La patiente a reçu de la PIASCLEDINE 6/j et de la PREDNISONNE 60 mg/j.

- Le bilan évolutif réalisé en janvier 87 retrouvait une prise de poids de 8 kg (70 Kg), un syndrome sec clinique, une extension de l'atteinte cutanée au visage avec limitation de l'ouverture buccale à 2,5 cm, une rétraction des gencives avec chutes des dents. Sur le plan rhumatologique, une acrosclérose des poignets et des mains avec ankylose des deux poignets. Il n'y avait pas de calcinose sous cutanée. Sur le plan digestif, un reflux gastro œsophagien avec diminution de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage à la manométrie œsophagienne, un syndrome restrictif à l'EFR avec une DLCO normale, un syndrome interstitiel des bases à la radiographie pulmonaire. Le traitement de fond n'a pas été modifié. Fin 97, elle a présenté un ulcère des membres inférieurs, une arthrite du genou droit, une carpité et une tarsite bilatérale. Sur le plan biologique, la fonction rénale était normale (créat à 67 $\mu\text{mol/L}$, protéinurie à 0,09 g/24h). L'échographie cardiaque à la recherche d'HTAP ou de péricardite était normale. Elle était sortie sous ALLOCHRYSSINE 50 mg/semaine, PREDNISONNE 8 mg/j et PARACETAMOL 500 6/j.

- La patiente était hospitalisée en février 98 pour poussée articulaire de sa sclérodémie avec polyarthralgies (coudes, poignets, genoux, chevilles) et une arthrite inflammatoire non infectieuse du genou droit sur mauvaise observance du traitement. On notait un syndrome inflammatoire (VS 94 ; CRP 52). Une anémie microcytaire régénérative et une fonction rénale normale (créatinine à 72 $\mu\text{mol/L}$, protéinurie à 0,06 g/24h).

Au total : - Syndrome de chevauchement, polyarthrite rhumatoïde - sclérodémie systémique (forme limitée) avec atteintes articulaire, digestive et pulmonaire.
- Recul évolutif (16 ans).

CAS N°3 Madame (SAN) née le 08.01.60 (42 ans)
Service d'Hospitalisation 5D

ANTECEDENTS Dengue en 96

Infections urinaires à répétitions.

- LEAD diagnostiquée en 96 (36 ans) devant l'association d'une arthrite des poignets et des genoux, d'un syndrome inflammatoire (VS 92 ; CRP 71,6), AAN positifs à 1/320 mouchetés en immunofluorescence, anticorps anti DNA natif positifs à 67,4.

- SSC diagnostiquée en 97 devant l'association d'un syndrome de Raynaud, d'une sclérodactylie, d'une atteinte cutanée proximale (cou, racine des membres supérieurs, dos) avec limitation de l'ouverture buccale à 2,8 cm, d'une toux sèche avec syndrome restrictif pur (CV -52%, CPT -42%, VR -20%, DLCO normal) et fibrose interstitielle des bases à la tomодensitométrie thoracique.

- Le reste du bilan biologique retrouvait une augmentation des enzymes musculaires (CPK 1102, LDH 427) le bilan rénal était normal (créatinine à 83 $\mu\text{mol/l}$, protéinurie négative), les Ac anti-SSA, SSB, Sm, RNP et anti-SCL70 étaient négatifs.

- La patiente était sortie avec un traitement comportant PREDNISONE 40 mg/j, KETOPROFENE 50 2/j ; PARACETAMOL 500 6/j.

- Le bilan évolutif réalisé en juin 99 retrouvait une œsophagite à Candida, un flessum des deux coudes, une aggravation de l'atteinte musculaire (CPK 3360 ; LDH 1339), une cytolyse hépatique iatrogène (TGO 7X la normale, TGP 3X la normale). Une atteinte rénale débutante (protéinurie à 0,5g/24h, créatinine à 90 $\mu\text{mol/l}$). La manométrie œsophagienne a décelé une atteinte motrice du sphincter inférieur œsophagien. Les EFR mettaient en évidence un syndrome restrictif avec diminution de la DLCO à -57,9% (CV -68,1%, VR -54,3%, CPT -29,9%), une péricardite sans HTAP à l'échographie cardiaque.

- La patiente a reçu en plus, de L'HYDROXYCHLOROQUINE (PLAQUENIL 2/j) et de l'AZATHIOPRINE (l'IMUREL 50 mg/j). L'IMUKIN a été introduit à partir de novembre 99 et le PLAQUENIL a été arrêté début 2001 pour problème d'allergie cutanée.

- Le dernier bilan réalisé en juin 2001 (à la Pitié Salpêtrière) retrouvait sur le plan pulmonaire, une majoration du syndrome restrictif avec diminution de la DLCO de 44% et une augmentation de l'aspect du verre dépoli à la tomодensitométrie thoracique. Sur le plan cardiaque, une péricardite à minima sans HTAP au cathétérisme. L'IMUKIN était arrêté en juillet devant l'augmentation des facteurs anti nucléaires à 1/2560, augmentation des anticorps anti DNA à 60 et l'apparition d'anticorps anti nucléosomes à 0,320.

- En février 2002, on notait un amaigrissement de 7 Kg (68 à 71 Kg), un syndrome de Raynaud, une sclérodactylie sans nécrose pulpaire, un score de Rodnan à 6, un score HAQ à 2/20, atteinte

rénale débutante (protéinurie à 0,45 g/24h et créatinine à 61 $\mu\text{mol/l}$), atteinte musculaire (CPK à 800, LDH à 972), une hypergammaglobulinémie à 28 g/l et une hypoalbuminémie à 29 g/l.

- La patiente est traitée actuellement par AZATHIOPRINE (IMUREL 50 1/j), PREDNISONE 20 mg/j, OMEPRAZOLE 20 mg/j.

Au total : -Syndrome de chevauchement : SSc (forme diffuse)-LEAD avec atteintes digestive, rénale, pulmonaire, rhumatologique, musculaire et cardiaque.
-Recul évolutif (5 ans).

CAS N°4 Madame (LR) née le 18.04.73 (28 ans)
Service d'hospitalisation : 5D

- Sclérodémie systémique diagnostiquée en 1999 (26 ans) devant l'association d'un amaigrissement de 8 Kg (42 Kg), d'un syndrome de Raynaud, d'une sclérodactylie, d'un hippocratisme digital, d'un vitiligo, d'une atteinte cutanée du visage avec limitation de l'ouverture buccale à 2 cm, d'une atteinte articulaire avec polyarthralgies (genoux, poignets), d'une toux sèche avec syndrome restrictif aux EFR (CV - 58,2% ; CPT -34,5% ; VR 25,3% ; DLCO non mesuré), et fibrose interstitielle des bases confirmée par la tomodensitométrie thoracique. D'un RGO avec œsophagite et duodénite à la FGD et diminution de la pression du SIO à la manométrie œsophagienne. L'échographie cardiaque était normale (pas de péricardite ni d'HTAP). Sur le plan biologique, une lymphopénie à $837/\text{mm}^3$, une augmentation des enzymes musculaires (CPK à 461), un syndrome inflammatoire (VS 76, CRP 26), bilan rénal normal (créat à $75 \mu\text{mol/l}$, protéinurie à $0,10\text{g}/24\text{h}$), des AAN positifs à 1/640 avec anti-SCL 70 et anti-centromères négatifs.

- La patiente a reçu un traitement par PREDNISONNE 15 mg/j ; PIASCLEDINE 1/j ; COLCHICINE 1/j.

Au total :

- Sclérodémie systémique (forme limitée) avec atteintes œsophagienne, pulmonaire, musculaire et articulaire.
- Recul évolutif (3 ans).

CAS N°5 Madame (RA) née le 30.09.36 (65 ans)
Service d'hospitalisation : 1D - 5D

ANTECEDENTS : Ligature des trompes en 1971
 Embolie Pulmonaire en 1970
 Appendicectomie
 Allergie à la Pénicilline.

- Sclérodémie systémique diagnostiquée en 1973 (37 ans) et suivie à Paris jusqu'en 1989 devant l'association d'un Crest syndrome et de polyarthralgies (poignets, genoux).

- Le bilan évolutif réalisé à son retour en Martinique en 1989 retrouvait la persistance du Crest syndrome, une diminution de la pression du SIO à la manométrie œsophagienne, un syndrome restrictif modéré sans diminution de la DLCO (CV : 69%, CPT : 62%, VR : 48%), une fibrose interstitielle des bases à la radiographie pulmonaire, le bilan rénal était normal (créatinine à 84 μ mol/l, protéinurie négative). Sur le plan rhumatologique, une ostéonécrose du condyle externe du fémur droit. Par ailleurs, on notait un syndrome de l'apnée du sommeil.

- Sur le plan biologique, on notait un syndrome inflammatoire (VS 50 ; CRP 32), des AAN positifs à 1/80 mouchetés en immunofluorescence, des Ac anti-centromères négatifs, Ac anti-SCL 70 négatifs. La patiente a reçu un traitement symptomatique par CLARADOL et PROFENID gel et CORTANCYL 15 mg par jour.

- La patiente est suivie actuellement en consultation externe par le PR ARFI. Les lésions cutanées, œsophagiennes et pulmonaires se sont stabilisées. Son traitement actuel comporte PIASCLEDINE 2cp/j, CAPTOPRIL (LOPRIL 5 mg/j), PREDNISONE 10 mg/j.

Au total : - Sclérodémie systémique (forme limitée) avec Crest syndrome, atteintes pulmonaire et articulaire.
 - Recul évolutif (27 ans).

CAS N°6 Madame (PLF) née le 01.07.47 (54 ans)
Service d'hospitalisation 5D- 1D

ANTECEDENTS

Ovariectomie bilatérale
Allergie à la Pénicilline, au Nifluril.

- Sclérodémie systémique diagnostiquée en 1997 (50 ans) devant l'association d'un syndrome de Raynaud, d'une sclérodactylie, de polyarthralgies (poignet droit et coude droit). D'une dyspnée d'effort avec syndrome restrictif aux EFR (diminution de la CV à 64% de la théorique). D'un pyrosis, des AAN à 1/1280 et des Ac anti-SCL70 positifs.

- Le bilan évolutif réalisé en 1999 retrouvait une limitation de l'ouverture buccale à 2 cm, la persistance du syndrome de Raynaud et de la sclérodactylie, une atteinte pulmonaire avec dyspnée, crépitants aux bases pulmonaires, un syndrome restrictif pur (CV 69%, CPT 65%) et fibrose interstitielle des bases confirmée par la tomодensitométrie thoracique. Une atteinte œsophagienne avec diminution de la pression du sphincter inférieur œsophagien à la manométrie œsophagienne. Un trouble de la motilité gastrique avec alternance de diarrhée et constipation. L'échographie cardiaque à la recherche d'une HTAP et/ou péricardite était normale.

- Sur le plan biologique, il n'y avait pas de syndrome inflammatoire (VS à 13 ; CRP négative), le bilan rénal était normal (créatinine à 78 μ mol/l, protéinurie à 0,04 g/24h). Les enzymes musculaires étaient normales, on notait une hyper-gammaglobulinémie polyclonale à 19 g/l. La patiente était sortie avec un traitement comportant DILTIAZEM (TILDIEM 3/j) ; COLCHICINE 1/j ; OROCAL D3 et PREDNISONNE 10 mg/j.).

- En octobre 1999, devant la progression de la maladie (progression importante de l'atteinte cutanée avec infiltration diffuse), gêne dans la vie professionnelle, aggravation de l'atteinte pulmonaire avec chute des volumes et des débits à -35% et à -40% par rapport à la valeur théorique, une décision d'intensification thérapeutique et transfert en métropole pour bilan a été prise. En décembre 2001, lors de son hospitalisation à l'hôpital Saint Louis à Paris, on notait sur le plan fonctionnel, un score HAQ à 0,36, sur le plan cutané, un score de Rodnan à 18, une nécrose pulpaire bilatérale, des zones de dépigmentation nette sur le cou et le tronc, à l'échographie cardiaque, une PAPs limite à 30 mmHg sans péricardite, sur le plan pulmonaire, un syndrome restrictif avec diminution de la DLCO à 66% de la valeur théorique, un syndrome interstitiel bilatéral des bases pulmonaires à la tomодensitométrie thoracique, sur le plan digestif, un amaigrissement de 5 Kg (57 Kg), un RGO, une alternance diarrhée constipation, sur le plan rhumatologique, une diminution de la mobilité articulaire au niveau des épaules à 100% en antépulsion. Sur le plan biologique, il n'y avait pas de syndrome inflammatoire (VS à 16), le bilan rénal (créatinine et protéinurie) était normal, ACAN à 1/1600. La patiente était sortie avec PREDNISOLONE 8 mg/j, ENALAPRIL (RENITEC 5mg/j), OMEPRAZOLE 40 mg/j et MOTILIUM.

- La randomisation effectuée le 03.11.01 abouti à attirer la patiente dans le bras autogreffe, perfusion d'ENDOXAN 6,4 g le 16 et le 17.11.01 (sous couverture de MESNA), début de traitement par NEUPOGENE 600 μ g/j à J7 (le 22.11.01) jusqu'au 27.11.01, prélèvement de cellules souches hématopoïétiques le 28.11.01, sortie d'aplasie le 29.11.01.

- En mars 2002, autogreffe de cellules souches, à ce moment le score de Rodnan était à 5, le score HAQ à 0,11. Sur le plan pulmonaire persistance du syndrome restrictif avec diminution de la DLCO à 41% de la valeur théorique, l'échographie cardiaque ne montrait pas de péricardite, une PAP à 28 mmHg, la scintigraphie myocardique au Thallium montrait une micro-angiopathie coronaire (MAC) avec une fraction d'éjection à 75%. Apparition d'un herpès péri anal mis sous ZELITREX, diminution du taux des ACAN à 1/400. Le reste du traitement n'a pas été modifié.

Au total : - Sclérodermie systémique (forme diffuse) avec atteintes digestive, pulmonaire, articulaire et cardiaque.
- Recul évolutif (2 ans).

CAS N° 7 Madame (RCB) née le 17.06.47 (54 ans)
Service d'hospitalisation 5D

ANTECEDENTS Grossesse extra-utérine en 1976
2 grossesses /2 fausses couches
Fissure anale

- Sclérodémie systémique diagnostiquée en 1989 (42ans) devant l'association d'une atteinte cutanée proximale (visage + cou), d'un syndrome de Raynaud, d'une sclérodactylie et d'une nécrose pulpaire depuis 1987. Le bilan biologique retrouvait des AAN au 1/500 moucheté en immunofluorescence , Ac anti-SCL70 positifs, anti-SSA, SSB, Sm, anti-centromères et RNP négatifs. Il n'y avait pas de syndrome inflammatoire (VS 14 et CRP 19). Le bilan rénal était normal (créatinine à 66 μ mol/l, protéinurie à 0,10 g/24h). Sur le plan pulmonaire, un syndrome restrictif avec DLCO normale (CV 66,6% ; VR 91,9%, CPT 75,4%, DLCO 107,8%) et radiographie pulmonaire normale. Une atteinte œsophagienne avec RGO et diminution de la pression du sphincter inférieur œsophagien à la manométrie œsophagienne. Elle était sortie avec un traitement par NIFEDIPINE (ADALATE 20 3/j), BUFLOMEDIL (FONZYLANE 2/j), et SALAZOPYRINE 3/j.

- Le bilan évolutif réalisé en février 2000 retrouvait un syndrome sec, l'échographie cardiaque réalisée en juin 2001 était normale (PAPm : 33,6 mmHg, FEV à 70,1%). Le reste du bilan était inchangé, la patiente a reçu en tout 5 cures d'ILOMEDINE. Le reste du traitement comportait DILTIAZEM (BITILDIEM 120 2/j), PIASCLEDINE 2/j, DIANTALVIC 6/j, et LENITRAL pommade.

- En février 2002, la patiente était hospitalisée pour une 6eme cure d'ILOMEDINE on notait une stabilisation des lésions cutanées (persistance du syndrome de Raynaud, de la sclérodactylie et de la nécrose pulpaire). L'échographie cardiaque était normale, sur le plan pulmonaire les EFR montraient un syndrome restrictif avec diminution de la DLCO de -45,9%. Sur le plan biologique, il n'y avait pas de syndrome inflammatoire (VS à 12), le bilan rénal était normal. Pas de modification thérapeutique.

Au total : - Sclérodémie systémique (forme diffuse) avec atteintes œsophagienne et pulmonaire.
 - Recul évolutif (13 ans).

CAS N°8 Madame (GJ) née le 26.08.39 (62 ans)
Service d'hospitalisation 5D

ANTEDECENTS

Cholécystectomie
Ligature des trompes
HTA
2 fausses couches

- Sclérodermie systémique diagnostiquée en 1994 (55ans) devant l'association d'une sclérodactylie, d'un syndrome de Raynaud, d'une atteinte cutanée proximale (visage + dos), et aspect de mégacapillaires à la capillaroscopie. Sur le plan général, un amaigrissement de 4 Kg, un syndrome sec oculaire. Sur le plan digestif, RGO (évolution depuis 1991) avec diminution de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage à la manométrie œsophagienne et une FOGD normale. Sur le plan pulmonaire, dyspnée d'effort stade III NYHA avec crépitants aux bases pulmonaires à l'auscultation, un syndrome restrictif pur aux EFR (CV 74%, CPT 75%, VR 83%) et une fibrose interstitielle des bases à la tomodensitométrie thoracique. Une atteinte articulaire avec polyarthralgies (hanches, genoux, chevilles, poignets) d'horaire inflammatoire sans épanchement articulaire ni calcinose à la radiographie. Le bilan biologique réalisé retrouvait un syndrome inflammatoire modéré (VS 35, CRP négative). Le bilan rénal était normal (créatinine à 65 $\mu\text{mol/l}$, protéinurie à 0,23g/24h), une hypergammaglobulinémie polyclonale à 21 g/l, des AAN positifs à 1/100 avec Ac anti-SCL 70, anti-centromères, anti-SSA, SSB, Sm, anti-RNP et anti-cardiolipines négatifs. Les facteurs rhumatoïdes étaient négatifs. L'échographie cardiaque retrouvait une PAP limite à 26 mmHg. La patiente était sortie avec un traitement comportant PREDNISONNE 15 mg/j ; PIASCLEDINE 2/j.

- La patiente était suivie régulièrement entre le CHU de Fort de France et la Salpêtrière (Pr. WECHSLER). Le bilan évolutif réalisé en 1999 retrouvait une aggravation de l'atteinte articulaire avec synovite importante des poignets et des genoux (synoviorthèse du genou gauche), une positivité des Ac anti-cardiolipines (Ig G à 18 Ig M négative), un souffle mitral à 2/6 avec à L'échographie cardiaque une HTAP à 36 mm.Hg, diminution de la FEV à 55%, un syndrome restrictif pur avec DLCO normale. En 2000, apparition de lésions cutanées squameuses du tronc attribuées histologiquement à un psoriasis

- Actuellement, la patiente est suivie régulièrement en consultation externe par le professeur ARFI et reçoit un traitement par PREDNISONNE 12,5 mg/j, AZATHIOPRINE (IMUREL 100 mg/j), PIASCLEDINE 2/j, COLCHICINE 1/j, RAMIPRIL (TRIA TEC 5 mg 1/j), ISRADIPINE (ICAZ 1/j) et DIAMICRON 2/j.

- Lors de sa dernière consultation en janvier 2002, on notait, une stabilisation des lésions cutanées, articulaires, pulmonaires et cardiaques.

Au total

- Sclérodermie systémique (forme diffuse) avec atteintes œsophagienne, pulmonaire, articulaire et cardiaque.
- Recul évolutif (8 ans).

CAS N°9 Monsieur (GJY) né le 09.06.64 (37ans)
Service d'hospitalisation 5D

ANTECEDENTS

Mère atteinte de sclérodémie (cas n°8)
Asthme dans l'enfance
Hémorroïdes
Peintre en bâtiment.

- Sclérodémie systémique diagnostiquée en avril 2000 (36 ans) devant l'association d'un amaigrissement de 15 Kg en 1 an, d'une sclérodactylie, d'un score de RODNAN à 14 avec atteinte cutanée sclérodémique intéressant les mains et les avants bras sans atteinte du visage. Sur le plan musculaire, myalgies des 2 membres inférieurs avec signe du Tabouret et augmentation des enzymes musculaires (CPK à 641 U/l, LDH à 682 U/l), une atteinte digestive avec RGO et diminution de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage à la manométrie œsophagienne. Sur le plan pulmonaire, une dyspnée d'effort, un syndrome interstitiel des bases à la radiographie pulmonaire, un trouble ventilatoire mixte et diminution de la DLCO de 30% (CV -37% ; CPT-25,1% ; VR 9,4%)

- Sur le plan biologique, pas de syndrome inflammatoire (VS 3, CRP 2,3), une hypoalbuminémie à 36,9 g/l, un bilan rénal normal (créatinine à 84 µmol/l, protéinurie négative), des AAN positifs à 1/640 mouchetés en immunofluorescence, avec Ac anti-SSA positifs, anti-SSB, anti-Sm, anti-RNP, anti-cardiolipines, anti-SCL 70 et anti-centromères négatifs.

- L'échographie cardiaque à la recherche d'une HTAP et/ou de péricardite était normale. La biopsie des glandes salivaires accessoires n'était pas en faveur d'un syndrome de Goujerot Sjogren.

- Le patient était sorti avec un traitement comportant PREDNISONE 10 mg/j ; COLCHICINE 1 mg/j , PIASCLEDINE 3/j et OMEPRAZOLE (MOPRAL 20 1/j).

- Actuellement, le patient est suivi régulièrement en consultation externe par le Pr. ARFI. Les lésions cutanées (Score de RODNAN à 6) et musculaires se sont stabilisées en mars 2002.

Au total : - Sclérodémie systémique (forme limitée) avec atteinte œsophagienne et musculaire.
- Recul évolutif (2 ans).

CAS N°10 Madame (PD) née le 06.06.58 (43 ans)
Guyanaise
Service d'hospitalisation 5D

ANTECEDENTS

LEAD depuis 1991 avec :

AAN positifs à 1/1000 avec anti DNA natif positifs(25 UI/ml).
Arthrite non érosive des poignets, Rétinite pigmentaire en 92.
Fibrose pulmonaire interstitielle depuis 91.
Anémie auto immune avec thrombopénie en 93.
Tableau d'anasarque en 93 (ascite + pleurésie+péricardite).
Glomérulopathie avec protéinurie à 0,45 g/l en 93.
Ac anti RNP positifs en 96.

Autres antécédents : hypothyroïdie sous Cordarone en 93, myome utérin, cholécystectomie, kyste ovarien droit.

- Sclérodémie systémique diagnostiquée en 1996 (38 ans) devant l'association d'un syndrome de Raynaud (1991), d'une sclérodactylie, d'une limitation de l'ouverture buccale à 2,5 cm, d'une calcinose sous cutanée au niveau de la cuisse droite. Sur le plan digestif, d'un RGO avec diminution de la pression du SIO à la manométrie œsophagienne. Sur le plan pulmonaire, une dyspnée d'effort, un syndrome restrictif avec diminution de la DLCO à 40%, et un syndrome interstitiel des bases à la radiographie pulmonaire. Sur le plan articulaire, polyarthralgies (2 épaules, 2 poignets, main droite, coudes) avec flessum irréductible à 45°des deux coudes. Sur le plan biologique, syndrome inflammatoire (VS 100, CRP à 14 mg/l), anémie normocytaire normochrome à 9,9 g d'Hb, lymphopénie à 649/mm³, une atteinte rénale avec (protéinurie positive à 0,64 g/24h, créatinine à 56 µmol/l), une hypergammaglobulinémie polyclonale à 24 g/l. AAN positifs à 1/640 mouchetés en immunofluorescence, Ac anti-DNA positifs à 100 U/ml, Ac anti-cardiolipines (Ig G positifs, IgM négatifs), Ac anti-SCL 70 positifs, Ac anti-RNP positifs, Ac Anti-SSA, SSB, Sm négatifs.

- La patiente était sortie sous PREDNISONNE 10 mg/j, PIASCLEDINE 300 1/j, NIFEDIPINE (ADALATE 10 3/j), BROMAZEPAM (LEXOMIL 1/2/j), et OMEPRAZOLE (MOPRAL 20 1/j).

- Le bilan évolutif réalisé en 98 retrouvait une vascularite du 2eme doigt gauche, un syndrome restrictif avec diminution de la DLCO à -41,4% (CV -68% ; CPT -37%, VR 31,4%) et une HTAP à l'échographie cardiaque (PAP > ou = 67 mmHg). Le bilan rénal retrouvait une protéinurie à 0,26 g/24h avec une créatinine normale. La patiente a reçu une cure d'ILOMEDINE.

- Actuellement, elle est suivie en consultation externe en Guyane et par le Pr ARFI. Son traitement comporte DILTIAZEM (TILDIEM 60 2/j), PREDNISONNE 20 mg/j, ASPEGIC 250 mg/j, COLCHICINE 1cp/j.

Au total - Syndrome de chevauchement sclérodémie systémique (forme diffuse) - LEAD avec Crest syndrome, atteintes pulmonaire, cardiaque, articulaire et rénale.
- Recul évolutif (6 ans).

CAS N°11 Madame (CS) née le 07.06.71 (29 ans)
Service d'hospitalisation 5D

ANTECEDENTS

HTA
RGO opéré en 93
Pyélonéphrite aiguë en 94
Cataracte (août 98)
Appendicectomie

- Sclérodémie systémique diagnostiquée en 1991 (19 ans) lors de sa 1ère grossesse (naissance d'un prématuré à 32 semaines de grossesse, pesant 1 kg 600) devant l'association d'un syndrome de Raynaud, d'une sclérodactylie, d'une atteinte cutanée proximale, d'un RGO avec diminution de la pression du SIO à la manométrie œsophagienne, d'une dyspnée d'effort avec syndrome restrictif pur aux EFR (CV -45,6%, VR -81,2%, CPT -55,6%), d'une péricardite à minima sans HTAP à l'échographie cardiaque. Le bilan biologique retrouvait un syndrome inflammatoire (VS 56, CRP 31), une augmentation des enzymes musculaires (CPK 2XN), AAN à 1/10 000, Ac anti SCL70, anti-centromères et anti-cardiolipines négatifs, une protéinurie à 0,92 g/24h (mais contexte d'infection urinaire), une créatinine normale. La patiente était sortie sous PREDNISONNE 10 mg/j ; NICARDIPINE (LOXEN 50 2/j) ; BROMAZEPAM (LEXOMIL 1/j) ; OROCAL D3 et GAVISCON.

- La patiente était hospitalisée en juin 96 pour aggravation de sa SSc lors de la deuxième grossesse (naissance d'un prématuré à 24 semaines de grossesse, pesant 1 kg 250) avec apparition de télangiectasies au niveau de la paume de la main et d'une nécrose pulpaire, une HTA gravidique et une péricardite abondante du post-partum nécessitant l'augmentation du CORTANCYL à 50 mg/j. En octobre 97 la patiente était hospitalisée en dermatologie pour hypodermite nodulaire des membres inférieurs secondaire à une calcinose sous cutanée. Les EFR réalisées en janvier 98 mettaient en évidence un syndrome restrictif avec diminution de la DLCO de 33%, une fibrose interstitielle des bases à la tomодensitométrie thoracique et une péricardite à minima à l'échographie cardiaque nécessitant l'introduction de l'IMUREL à 100 mg/j. En juillet 98, elle a bénéficié d'une dilatation endoscopique œsophagienne suite à une sténose de son montage chirurgical anti-reflux. Elle a présenté fin 99 des lésions cutanées érythémato-squameuses du tronc attribuées d'après la biopsie à un psoriasis mis sous METHOTREXATE en remplacement de l'IMUREL.

- Le bilan évolutif réalisé fin 2000 retrouvait une péricardite à minima à l'échographie cardiaque avec PAP à 30 mmHg. Une atteinte rénale (créatinine à 63 μ mol/l et protéinurie à 0,70 g/24h). Un syndrome inflammatoire (VS 71, CRP à 15). Une fibrose pulmonaire interstitielle des bases à la tomодensitométrie thoracique, un syndrome restrictif aux EFR avec diminution de la DLCO de -43%. Le METHOTREXATE a été arrêté pour intolérance. La patiente était sortie avec un traitement comportant PREDNISONNE 15 mg/j ; AZATHIOPRINE (IMUREL 100 mg/j) ; PIASCLEDINE 300 1/j ; OMEPRAZOLE (MOPRAL 20 1/j) ; ALDACTAZINE 1/j ; FLUOXETINE (PROZAC 1 /j) et BROMAZEPAN (LEXOMIL 1/2/j).

- La patiente était vue en consultation en janvier 2001 par le PR ARFI elle se plaignait essentiellement de problèmes digestifs avec pyrosis, régurgitations nocturnes, fausses diarrhées (atonie colique), œsophagite stade 2 à la FOGD. Atonie œsophagienne au lavement baryté, et incontinence rectale clinique. Le score de RODNAN évalué était inférieur à 10. Sur le plan pulmonaire ; syndrome restrictif sévère avec diminution de la DLCO à - 64,3% (CV = -53,6%, CPT = -39,8%, VR = -7,7%), persistance des lésions fibrosantes pulmonaires à la tomодensitométrie thoracique, l'échographie cardiaque avec cathétérisme droit retrouvait une HTAP à 40 mmHg et péricardite à minima. Le bilan rénal était normal (créatinine à 70 μ mol/l, protéinurie négative). Le traitement est resté inchangé hormis le remplacement de l'ALDACTAZINE par du DILTIAZEM 60 mg 2/j et OMEPRAZOLE 40mg/j.

- Hospitalisation en mai 2002 pour pneumopathie bactérienne et candidosique. Sur le plan cutané on notait un score de Rodnan à 18, une nécrose pulpaire, un psoriasis du tronc et de l'abdomen. Sur le plan digestif une atonie colique avec incontinence rectale. Le traitement de fond n'a pas été modifié (traitement de la pneumopathie par OFLOCET + PYOSTACINE + TRIFLUCAN).

Au total

- Sclérodermie systémique (forme diffuse) avec Crest syndrome, psoriasis, atteinte digestive sévère, pulmonaire, cardiaque, rénale et aggravation de la grossesse.
- Recul évolutif (10 ans).

CAS N° 12 Monsieur (DPM) né le 01.01.27
Service d'hospitalisation 5D

ANTECEDENTS Fracture de la tête fémorale gauche
Adénomectomie prostatique

- Sclérodémie systémique diagnostiquée en 1991 (64 ans) devant l'association d'un amaigrissement de 12 Kg en 6 mois (71 Kg), d'un syndrome de Raynaud, d'une nécrose pulpaire, d'une sclérodactylie, d'une limitation de l'ouverture buccale et d'un vitiligo ; d'une dysphagie avec reflux gastro œsophagien et diminution de la pression du sphincter inférieur œsophagien à la manométrie œsophagienne, d'une dyspnée d'effort avec crépitations aux bases pulmonaires, syndrome restrictif avec diminution de la DLCO de 42% (CV -34%, VR -13,8%, CPT -28%), lésions micro-nodulaires avec fibrose interstitielle diffuse à la tomодensitométrie thoracique, péricardite à l'échographie cardiaque, alvéolite lymphocytaire et macrophagique au LBA. Sur le plan biologique, syndrome inflammatoire (VS 96), hypergammaglobulinémie à 34,5 g/l, augmentation des enzymes musculaires (CPK 3XN ; LDH 2XN), bilan rénal normal, AAN positifs a 1/10 000 mouchetés avec anticorps anti-Sm et anti-RNP positifs, ac anti-SCL70 négatifs. Il était sorti sous PREDNISONNE 30 mg/j, OMEPRAZOLE (MOPRAL 20 1/j), PIASCLEDINE 300 1/j.

- Le bilan évolutif en février 94 retrouvait une extension du vitiligo au niveau thoracique et frontal, un BAV du 3e degré à l'ECG nécessitant la mise en place d'un PACE MAKER, une aggravation de l'atteinte musculaire (CPK 10 XN ; LDH 5XN). Nouvelle poussée articulaire en juin 95 suite à l'arrêt de la corticothérapie avec survenue d'une insuffisance surrénalienne. L'échographie cardiaque réalisée retrouvait une HTAP à 54 mmHg avec péricardite. Par ailleurs on retrouvait une calcinose sous-cutanée de la main droite (3^e et 4^e doigt).

- Le patient était hospitalisé en juillet 95 pour une CIVD secondaire à son adénocarcinome prostatique (PSA 762), malheureusement, il est décédé le 30.06.95 (68 ans).

Au total - Sclérodémie systémique (forme limitée) avec Crest syndrome, atteinte pulmonaire, cardiaque, musculaire et articulaire.
- Recul évolutif (4ans).

CAS N°13 Monsieur (LF) né le 12.11.75 (26 ans)
Service d'hospitalisation 5D

ANTECEDENTS Scoliose lombaire
Asthme dans l'enfance
Tachycardie sinusale

- Sclérodémie systémique diagnostiquée en 1999 (24ans) devant l'association d'un syndrome de Raynaud, de sclérodactylie avec ulcération pulpaire, et d'une atteinte cutanée proximale avec vitiligo (visage + tronc), un Score de RODNAN à 12. Sur le plan digestif, RGO avec diminution de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage à la manométrie œsophagienne et aspect de duodénite inflammatoire subaiguë à la FOGD. Sur le plan articulaire polyarthralgies (doigts, chevilles) avec calcinose sous cutanée en regard de l'omoplate droite (Crest syndrome). La radiographie pulmonaire, les EFR (CV -7,8%; CPT -7%; VR -4,5%; DLCO normal) et l'échographie cardiaque étaient normales.

- Sur le plan biologique, syndrome inflammatoire (VS 32, CRP 1,7), le bilan rénal et hépatique étaient normaux, AAN positifs à 1/640 mouchetés avec Ac anti-SCL70 positifs, les Ac anti-centromères, anti-SSA, SSB, Sm et anti-RNP étaient négatifs.

- Le patient était sorti avec un traitement comportant DILTIAZEM (TILDIEM 60 3/j), ASPIRINE (KARDEGIC 160 mg/j), COLCHICINE 1 mg/j, PARACETAMOL (DAFALGAN 500 6/j), PREDNISONNE 10 mg/j et RANITIDINE (RANIPLEX 150 1/j).

- Actuellement le patient est suivi régulièrement en consultation externe par le professeur ARFI. Les lésions cutanées et articulaires se sont stabilisées.

Au total - Sclérodémie systémique (forme limitée) avec Crest syndrome, et atteinte articulaire.
- Recul évolutif (3ans).

CAS N°14 Madame (MG) née le 02.11.59 (43 ans)
Service d'hospitalisation 5D

ANTECEDENTS : IVG

- Sclérodémie systémique diagnostiquée en janvier 2000 (41 ans) devant l'association d'un syndrome de Raynaud, d'une sclérodactylie et d'un score de RODNAN inférieur à 8, de polyarthralgies prédominantes aux poignets et aux genoux, un RGO avec atteinte du SIO à la manométrie œsophagienne, et d'un trouble ventilatoire restrictif avec DLCO normale à l'EFR (CV - 20,1%, VR 16,8%, CPT -8,8%).

- Le bilan biologique réalisé retrouvait une VS à 18, une CRP négative, une créatinine à 62 $\mu\text{mol/l}$, avec protéinurie des 24 h négative, un bilan musculaire et hépatique normaux, une protéinurie des 24 h négative, une hyperglobulinémie à 18,5 g/l. Sur le plan immunologique, des ACAN à 1/640 mouchetés, des Ac anti SCL 70 positifs à 6,5, les Ac anti centromères, anti-SSA, SSB, Sm, RNP et DNA étaient négatifs. L'échographie cardiaque était normale (PAPS : 23 mmHg, FEV normale). La patiente était sortie avec de la PREDNISONNE 20 mg/j, DILTIAZEM (Tildiem 60 2/j), COLCHICINE 1/j, PIASCLEDINE 1/j, DAFALGAN 500 6/j.

- Le bilan évolutif réalisé en novembre 2000 retrouvait un amaigrissement de 7 Kg (55 à 48 Kg), une anorexie pour les solides, une dyspnée d'effort avec tachycardie sinusale (100/min), un score de RODNAN à 48 témoignant d'une atteinte cutanée sévère et diffuse au tronc et à l'abdomen, un vitiligo thoracique, une sclérodactylie sans nécrose pulpaire, une limitation de l'ouverture buccale à 1,5 cm, une limitation des mouvements articulaires des mains, des épaules, des coudes, des genoux et des pieds en raison de l'atteinte cutanée. Sur le plan biologique, on retrouvait une augmentation des CPK à 1211 UI/l, une hypergammaglobulinémie à 27,2 g/l à l'EPP, le bilan rénal était normal (créatinine à 43 $\mu\text{mol/L}$, protéinurie des 24 h négative), un syndrome restrictif aux EFR avec DLCO normale, une HTAP à 30 mmHg sans péricardite à l'échographie cardiaque.

- Elle était sortie sous un traitement comportant PREDNISONNE 15 mg/j, COLCHIMAX 1/j ; DILTIAZEM (TILDIEM 60 2/j) ; PIASCLEDINE 300 1/j, D PENICILLAMINE (TROLOVOL 300 2/j), PARACETAMOL (EFFERALGAN 500 6/j), OMEPRAZOLE (MOPRAL 20 1/j).

- Le bilan complémentaire réalisé en mars 2001 retrouvait un amaigrissement de 10 Kg en tout (poids à 45 Kg), un syndrome interstitiel des bases au scanner thoracique, une scintigraphie myocardique au Thallium normale, l'échographie cardiaque retrouvait une péricardite avec HTAP modérée à 29 mmHg. Les EFR retrouvaient un syndrome restrictif avec DLCO normale, (CV à - 47,5%, CPT à -40,1%, VR à -15,4%). Le bilan rénal était négatif (créatinine à 38 $\mu\text{mol/L}$, protéinurie des 24 h négative). La D PENICILLAMINE a été arrêtée, la patiente était intégrée dans le protocole ISAMAIR, mais a refusé la prise en charge. Elle était revue en consultation externe par le Dr BRITHMER en janvier 2002, son état cutané s'est stabilisé, l'échographie cardiaque était normale, les EFR montraient un syndrome restrictif avec diminution de la DLCO à -52%.

- Au total** :
- Sclérodémie systémique (forme diffuse) rapidement évolutive avec atteintes pulmonaire, œsophagienne, musculaire et cardiaque.
 - Recul évolutif (2 ans).

CAS N°15 Madame (FL) née le 12.01.61 (40 ans)
Service d'Hospitalisation : 5D

ANTECEDENTS

3 grossesses ; Contraception par œstro-progestatif.

Troubles du rythme cardiaque (BBG incomplet, tachysystolie auriculaire)

- Sclérodermie systémique diagnostiquée en 95 (34 ans) devant l'association d'un syndrome de Raynaud, d'une sclérodactylie, d'une acroostéolyse et d'une limitation de l'ouverture buccale à 2 cm, de mégacapillaires à la capillaroscopie sur le plan cutané, d'une dysphagie avec RGO, FOGD normale, manométrie œsophagienne montrant une atteinte motrice systémique avec hypotonie du SIO sur le plan digestif, d'une atteinte pulmonaire avec dyspnée, syndrome interstitiel des bases à la radio pulmonaire, hypoxie-hypocapnie (pH 7,39 ; PO₂ 50 ; PCO₂ 30) aux gaz du sang, pas de syndrome restrictif aux EFR, d'une atteinte cardiaque avec décompensation cardiaque globale (cardiomyopathie dilatée, insuffisance mitrale grade II sans HTAP).

- Le bilan biologique montrait un syndrome inflammatoire (VS : 30/60) une créatinine normale (88,5 µmol/l), des AAN à 1/1000, des Ac Anti SSA positifs, anti SSB Sm, RNP, SCL 70 et anti cardiolipines négatifs.

- La patiente est sortie avec du DILTIAZEM (TILDIEM 2/j), FUROSEMIDE 40 mg 1/j, CAPTOPRIL (LOPRIL 25 : 1/2/j), SINTROM 1/2/j et D- PENICILLAMINE (TROLOVOL 2/j).

- La patiente a été revue en 96, le bilan évolutif ne montrait pas de modifications particulières.

- Le bilan réalisé en 1998 retrouvait une stabilisation des lésions cutanées (arrêt de la D-PENICILLAMINE), les signes digestifs avaient disparus sous traitement symptomatique, sur le plan cardio-vasculaire, disparition complète de la dyspnée d'effort, le bilan rénal était sans particularité.

Au total : - Sclérodermie systémique (forme limitée) avec atteintes digestive, pulmonaire et cardiaque.
- Recul évolutif (2ans)
- NB : Patiente perdue de vue depuis fin 98.

CAS N°16 Madame (HN) née le 16.06.66 (35 ans)
Service d'hospitalisation : 3D - 5D

- Sclérodémie systémique diagnostiquée en janvier 99 (33 ans) devant l'association d'un syndrome de Raynaud, d'une nécrose pulpaire, d'une atteinte cutanée proximale du visage, d'un syndrome interstitiel pulmonaire des bases, d'un syndrome restrictif aux EFR (diminution de la DLCO de -59%), les Ac anti SCL 70 et anti centromères étaient négatifs.

- Lupus érythémateux disséminé diagnostiqué dans la même année devant l'association de troubles psychiatriques (BDA à 2 reprises), d'une pleurésie avec alvéolite lymphocytaire et macrophagique au LBA, d'une alopecie cicatricielle, des ACAN à 1/640, des anticorps anti-SSA, anti-Sm et anti-RNP positifs.

- Le reste du bilan biologique retrouvait un syndrome inflammatoire (VS à 40), une cytolysé hépatique (TGO à 52 ; TGP à 51), négativité des anticorps anti-SSB anti-DNA et anti-cardiolipines, échographie cardiaque normale.

- La patiente était sortie avec un traitement comportant PREDNISONNE 25 mg/j, OMEPRAZOLE (MOPRAL 20 1/j), HALOPERIDOL (HALDOL 30 gouttes/j), TROPATEPINE (LEPTICUR 3/j), OROCAL D3 1/j, AMIODIPINE (AMLOR 5 1/j), CYAMEMAZINE (TERCIAN 10 gouttes/j) et PLAQUENIL 2/j. Elle recevra 8 cures de CYCLOPHOSPHAMIDE tous les mois pendant 6 mois et une fois par trimestre pendant 6 mois de 2000 à 2002.

- Le bilan de 2000 retrouvait une limitation de l'ouverture buccale à 2 cm et des crépitations des bases à l'auscultation pulmonaire, un syndrome restrictif à l'EFR avec diminution du DLCO de 70,8%, un syndrome interstitiel des bases avec fibrose pulmonaire au scanner thoracique, une HTAP à l'échographie cardiaque à 37mm Hg, des polyarthralgies et une ostéoporose cortisonique. La patiente était sortie sous un traitement comportant PREDNISONNE 15 mg/j, HALDOL 10 gouttes/j, TERCIAN 10 gouttes/j, DIDRONEL , OROCAL 1/j, DIFFU k 2/j, AMLOR 1/j et HYDROXYCHLOROQUINE (PLAQUENIL 2/j).

- En 2002, on retrouvait sur le plan cutané un syndrome de Raynaud sans nécrose pulpaire, un score de RODNAN à 8. Sur le plan digestif, stabilisation des lésions, sur le plan pulmonaire dyspnée d'effort, syndrome restrictif avec diminution de la DLCO à 56%, le LBA montrait une alvéolite lymphocytaire sans hémorragie alvéolaire, le scanner thoracique montrait une fibrose interstitielle des bases. Sur le plan cardiaque, HTAP à 47 mm.Hg sans péricardite. Sur le plan biologique, syndrome inflammatoire (VS : 74), bilan rénal normal (protéinurie à 0,16 g/24h), une hypergammaglobulinémie à l'EPP à 31,4 g/l. Sur le plan psychiatrique, la patiente était stable.

- Son traitement a été modifié : PREDNISONNE 10 mg/j, RISPERDAL 2/j, TRIATEC 2,5 mg/j, OMEPRAZOLE 20 1/j, OROCAL 1/j, SINTROM $\frac{1}{4}$ comprimé par jour. Un traitement par CELLCEPT doit être débuté lors de sa prochaine hospitalisation en relais du CYCLOPHOSPHAMIDE.

- Au total :**
- Syndrome de chevauchement, Sclérodermie systémique (forme limitée)-
 - Neuro-lupus avec atteintes digestive, pulmonaire et psychiatrique.
 - Recul évolutif (3 ans).

CAS N°17 Mademoiselle (LC) née le 11.04.76 (26 ans)
Service d'Hospitalisation 3D/5D

- Sclérodémie systémique diagnostiquée en 1993 (17 ans) devant l'association d'un Crest Syndrome, d'une atteinte cutanée proximale (cou + tronc), d'arthralgies au niveau des poignets, d'un RGO avec duodénite subaiguë, d'un syndrome restrictif pulmonaire avec diminution de la DLCO à -59% de la théorique (CPT -14%, CV 34,7%, VR 60,6%). Les anticorps anti-SCL70 et anti-centromères étaient négatifs.

- LEAD diagnostiqué en 1993 devant l'association d'une atteinte neuropsychiatrique (troubles cognitifs, syndrome dépressif, labilité émotionnelle), d'une protéinurie à 0,6g/24h, d'une lymphopénie à 0,5g/l, d'AAN à 1/1000, de la positivité des anticorps anti-SSA, Sm, et anti-RNP, les anticorps anti-cardiolipines étaient négatifs.

- Par ailleurs, on notait un amaigrissement de 9 Kg (poids à 35 Kg), un syndrome sec clinique et un syndrome inflammatoire (VS à 46).

- La patiente était sortie avec un traitement comportant : PREDNISONE 20mg/j, HYDROXYCHLOROQUINE (PLAQUENIL 2/j), FLUOXETINE (PROZAC 1/j), TARDYFERON B3 1/j, AZANTAC 300 1/j, BROMAZEPAM (LEXOMIL 1/4-1/4-1/2), ASPEGIC 100 1/j.

- En 1996, la patiente a présenté une poussée lupique sur fausse couche avec avortement spontané, positivité des anticorps anti-phospholipides, alopecie cicatricielle, arthrite bilatérale des genoux, et un érythème malaire nécessitant l'augmentation de la corticothérapie à 40 mg/j.

- En 1998, une ostéonécrose du condyle externe du genou gauche, une atteinte cardiaque avec péricardite, HTAP à 83 mmHg à l'échographie cardiaque, une maculopathie sous PLAQUENIL nécessitant la réduction des doses de ce dernier.

- En 2000, une aggravation de l'atteinte rénale (créatinine à 137 μ mol/l, protéinurie à 2g/24h) avec une glomérulonéphrite extra membraneuse à la PBR mise sous IEC (NISINOPRIL 20mg/j), une embolie pulmonaire mise sous AVK (PREVISCAN 1cp/j), une IVG en novembre 2000. Elle avait reçu 8 bolus de CICLOPHOSPHAMIDE dans l'année 2000.

- En 2001, hospitalisation pour poussée rhumatologique de sa connectivite avec arthrite des deux genoux. Par ailleurs, on notait une atteinte rénale constante avec protéinurie à 1,23g/24h, une HTAP à 53mmHg avec péricardite. Le PLAQUENIL était arrêté devant l'aggravation des troubles visuels.

- En 2002, apparition des taches hyperpigmentées (joue, visage, cuir chevelu), une aménorrhée en rapport avec une grossesse à 2 mois qui s'est soldée par une IVG, la patiente avait arrêté d'elle-même son traitement de fond. A l'examen clinique, on retrouvait un score de RODNAN à 11, une arthrite du genou droit, une calcinose sous-cutanée des doigts et une dyspnée d'effort. Sur le plan biologique, un syndrome inflammatoire (VS à 70), pas d'atteinte rénale (créatinine et

protéinurie normales), une HTAP modérée à 34 mmHg, une péricardite avec fraction d'éjection ventriculaire à 63%. Puis hospitalisation pour bilan de malaise avec perte de connaissance ; découverte d'une microangiopathie thrombotique (anémie, présence de schizocytes, hémolyse), aggravation de l'atteinte rénale (créatinine à 180 μ mol/l, protéinurie à 8g /24h) nécessitant la mise en route de perfusion de SOLUMEDROL et de bolus de CYCLOPHOSPHAMIDE. Discussion d'un traitement par THALIDOMIDE non retenue en raison de la compliance de la malade.

Au total : - Syndrome de chevauchement, SSc (forme limitée)-Neurolupus, Crest Syndrome, syndrome des antiphospholipides secondaire, atteintes articulaire, cardiaque, pulmonaire rénale et aggravation de deux grossesses non programmées.
- Recul évolutif (7 ans).

CAS N°18 -Madame (KL) née le 07.10.42 (59 ans)
Consultation externe (Pr. ARFI)

ANTECEDENTS : Cystadénome papillaire de l'ovaire droit en 89 (hystérectomie totale + ovariectomie).

- Sclérodémie systémique diagnostiquée en mars 94 (52 ans) devant l'association d'un syndrome de Raynaud, d'une sclérodactylie, d'un syndrome sec confirmé par un test de Schirmer et d'une synovite de la 2^e et 3^e métacarpo-phalangiennes de la main droite. Le bilan biologique réalisé montrait un syndrome inflammatoire (VS : 24 ; CRP négative), bilan rénal normal (créatinine à 78 $\mu\text{mol/l}$; une protéinurie négative à 0,15 g/24h), une EPP normale, des ACAN positifs à 1/1000 et des Ac anti-centromères positifs. La manométrie œsophagienne était normale, la capillaroscopie mettait en évidence des mégacapillaires. Sur le plan pulmonaire, on notait un syndrome interstitiel débutant des bases.

- La patiente était mise sous PREDNISONNE 15 mg/j.

- Par la suite, en juin 99, une interruption volontaire du traitement pour prise de poids a déclenché une polyarthrite. Le bilan biologique réalisé montrait une gammopathie monoclonale bénigne à IgG Kappa inférieur à 10 g/l qui n'existait pas auparavant. La patiente a été remise sous PREDNISONNE à 10 mg/j.

Au total : - Sclérodémie systémique (forme limitée) avec syndrome sec et atteinte articulaire.
- Recul évolutif (5ans).

**CAS N°19 Madame (ZJ) née le 30.01.35 (66 ans)
Consultation Externe (Pr. ARFI)**

- Sclérodémie systématique diagnostiquée de façon progressive à partir de 1984 (49 ans) devant l'association de téléangiectasies en novembre 84, de RGO en juillet 97 confirmée par la manométrie œsophagienne et la pHmétrie. En juillet 98, devant l'association d'une sclérodactylie, d'un syndrome de Raynaud avec nécrose pulpaire et hydarthrose droite. Le bilan biologique réalisé en 98 montrait un syndrome inflammatoire (VS : 62), des ACAN positifs (1/360), des Ac anti SCL70 positifs. Le bilan rénal était normal (créatinine à 76 μ mol/l, protéinurie des 24h négative).

- La patiente était sortie sous PREDNISONE 20 mg/j, PIASCLEDINE 2 cp/j, DILTIAZEM (TILDIEM 60 3/j), OROCAL D3, HYDROXYCHLOROQUINE (PLAQUENIL 1/j) et sous INSULINE pour diabète cortico-induit.

- La patiente était revue en consultation externe en 2002 par le Pr. ARFI. Les lésions cutanées, articulaires et œsophagiennes se sont stabilisées.

Au total : - Sclérodémie systémique (forme limitée) avec CREST syndrome, atteintes articulaire, et diabète cortico-induit.
- Recul évolutif (15 ans).

CAS N°20 Madame (PG) née le 28.12.61 (40 ans)
Consultation Externe (Pr. ARFI)

- Sclérodémie systémique diagnostiquée en 1980 (19 ans) devant l'association d'un syndrome de Raynaud, d'une sclérodactylie, d'une nécrose pulpaire sur le plan cutané, d'une dyspnée d'effort, d'un syndrome interstitiel des bases confirmé par le scanner thoracique et d'un syndrome restrictif avec diminution de la DLCO de -50% à l'EFR. L'échographie cardiaque, rénale ainsi que la manométrie œsophagienne étaient normales. Sur le plan biologique, elle présentait un syndrome inflammatoire (VS à 46 ; CRP négative), le bilan rénal était normal (créatinine à 82 $\mu\text{mol/l}$, protéinurie négative), des ACAN positifs (1/1000), des Ac anti-centromères et anti-SCL 70 négatifs.

- La patiente n'a pas reçu de traitement de fond.

- Le bilan évolutif réalisé en août 97 était inchangé, la patiente a fait une éclampsie. Les deux nouveau-nés étaient hypotrophiques à la naissance. Elle a été mise sous PREDNISONE 0,5 mg/Kg/j et DILTIAZEM (TILDIEM 60 3 cp/j).

Au total : - Sclérodémie systémique (forme limitée) avec atteinte pulmonaire et naissance de 2 enfants hypotrophiques.
- Recul évolutif (17 ans).

CAS N° 21 - Madame (BN) née le 16.09.1963 (38 ans)
Guadeloupe
Consultation Externe (Pr. ARFI)

- Sclérodémie systémique diagnostiquée en 1988 (25 ans), et suivie jusqu'en 1999 à Toulon (pas de dossier disponible).

- Le bilan évolutif réalisé en Martinique en mai 2000 montrait un syndrome de Raynaud, une sclérodactylie, une acrosclérose avec cicatrice de nécrose pulpaire, une synovite des 2 poignets, un flessum réductible des IPP, une limitation de l'abduction des 2 épaules et de la flexion des 2 genoux, une carpite stade I à la radiographie des mains, et une coxite de la hanche droite. Une atteinte œsophagienne avec un RGO, une HTAP à 50 mmHg confirmée par l'échographie cardiaque et traitée par ILOMEDINE. Les EFR étaient normales, le scanner thoracique montrait une fibrose interstitielle des bases. Les examens biologiques montraient un syndrome inflammatoire (VS 39 ; CRP négative), le bilan rénal était normal, AAN positifs à 1/80 ; des Ac anti-SCL 70 positifs, des Ac anti-DNA natifs négatifs.

- La patiente était sortie avec un traitement comportant PREDNISONNE 8 mg/j ; METHOTREXATE 7,5 mg/semaine ; DILTIAZEM (BITILDIEM 200 mg/j) ; TOPALGIC et OROCAL.

- Actuellement, la patiente est suivie en consultation externe par le Pr. ARFI, stabilisation des lésions cutanées, digestives, pulmonaires et rhumatologiques.

Au total : - Syndrome de chevauchement PR-SSc (forme limitée), avec atteintes œsophagienne, pulmonaire et rhumatologique.
- Recul évolutif (12 ans).

CAS N°22 Monsieur (TLE) né le 29.12.39 (61 ans)
Consultation externe Pr. ARFI / Dr NUMERIC
Service d' Hospitalisation 3D

ANTECEDENTS : Pace Maker en 90 (BAV du 3e degré).
Phlébites à répétitions
Exposition professionnelle : SILICONE

- Sclérodermie systémique diagnostiquée en septembre 95 (56 ans) devant l'association d'une sclérodactylie sans syndrome de Raynaud, d'une atteinte musculaire avec amyotrophie du quadriceps droit associée à des myalgies et à une induration cutanée en regard. Sur le plan rhumatologique, polyarthralgies (coudes droit, genou droit). Sur le plan digestif, on notait une constipation. Le bilan biologique montrait des Ac anti-muscles lisses positifs, le reste du bilan de connectivite était négatif (Ac Anti-SCL70, anti-centromères, anti-DNA natifs négatifs). Il n'y avait ni atteinte pulmonaire, ni cardiaque. Le bilan rénal était négatif (créatinine à $79\mu\text{mol/l}$, protéinurie des 24 h négative).

- Le patient était sorti sous un traitement comportant PREDNISONE 10 mg/j ; et METHOTREXATE 15 mg/semaine.

- Le bilan évolutif réalisé en janvier 97 retrouvait un amaigrissement de 3 Kg en 4 mois, une extension de l'atteinte cutanée aux membres inférieurs, au thorax sans atteinte du visage, un Score de Rodnan à 18, un flessum du coude droit irréductible à 45° et du genou droit à 20° , les radiographies correspondantes étaient sans particularité. Le bilan biologique restait inchangé.

- Le traitement a été légèrement modifié avec augmentation du METHOTREXATE à 40 mg/semaine, mais le patient a présenté une hépatite médicamenteuse en juillet 98 nécessitant l'arrêt de ce dernier repris 6 mois plutard à 15 mg/semaine.

- Actuellement, le patient est suivi en consultation externe par le Docteur NUMERIC, son état clinique était stationnaire en janvier 2002 (Rodnan à 6, Score HAQ 0/20). Sur le plan biologique, il n'a pas de syndrome inflammatoire (VS à 2 ; CRP à $9,7\text{ mg/l}$), il n'y a pas d'atteinte rénale (créatinine à $88\mu\text{mol/l}$, protéinurie des 24 h négative) ni musculaire (CPK:69, LDH : 398). Le traitement n'a pas été modifié.

Au total : - Sclérodermie systémique (forme diffuse) avec atteintes musculaire, articulaire et digestive.
- Recul évolutif (7 ans).

CAS N° 23 Madame (LV) née le 29.07.61 (40 ans)
Service d'Hospitalisation 3D - 5D

ANTECEDENTS : Amygdalectomie
 Contraception (TRIELLA)

- Sclérodermie systémique diagnostiquée en 1994 (33 ans) devant l'association d'un syndrome de Raynaud (janvier 93), d'une nécrose pulpaire (juin 93), d'une sclérodactylie sur le plan cutané, d'un syndrome sec confirmé par biopsie des glandes salivaires accessoires, d'une atteinte du sphincter inférieur de l'œsophage à la manométrie œsophagienne, d'une atteinte articulaire avec polyarthralgies (coudes, genoux) et calcinose sous cutanée du poignet droit, d'un syndrome restrictif pur (CPT : -3,8%, CV -44%, VR 51,3%, DLCO normale) avec fibrose interstitielle des bases à la radiographie pulmonaire. Le bilan rénal était normal (créat à 96 μ mol/l, protéinurie des 24 h négative). Sur le plan biologique, pas de syndrome inflammatoire (VS à 22), une hypergammaglobulinémie polyclonale à 24 g/l, des AAN positifs à 1/10 000 avec des Ac anti-RNP positifs, les Ac anti-SCL70, anti-centromères, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm, anti-DNA et anti-cardiolipines étaient négatifs.

- La patiente était sortie sous un traitement comportant : DILTIAZEM (TILDIEM 60 3/j) et DICLOFENAC (VOLTARENE).

- Le bilan évolutif réalisé en 1996 était sans particularité, le bilan rénal était normal (créat à 98 μ mol/l, protéinurie à 0,15 g/24h).

- Actuellement, la patiente est suivie en consultation externe par le PR ARFI. Son état clinique est stable.

Au total : - Sclérodermie systémique (forme limitée) avec Crest Syndrome, atteintes pulmonaire et articulaire.
 - Recul évolutif (8 ans).

CAS N°24 Madame (JMN) née le 22.08.61 (40 ans)
Service d'hospitalisation 3D - 5D

ANTECEDENTS : Hernie ombilicale
 Amygdalectomie.

- Syndrome de chevauchement associant sclérodermie systémique et syndrome de Sharp diagnostiqué en 89 (38 ans) devant l'association d'un syndrome de Raynaud, d'une sclérodactylie et d'une nécrose pulpaire, d'une phlébite du membre supérieur sur syndrome du défilé costo claviculaire, d'un amaigrissement de 4 Kg, de polyarthralgies (épaules, genoux, poignets et mains) et d'une parotidite bilatérale, d'un syndrome sec buccal confirmé par la biopsie des glandes salivaires. Sur le plan biologique, d'un syndrome inflammatoire modéré (VS 30), des AAN positifs à 1/1000 en immunofluorescence, les Ac anti-SCL70, anti-centromères, les Ac anti-DNA, anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB et anti-cardiolipines étaient négatifs.

- La patiente était sortie sous un traitement comportant PREDNISONE 40 mg/j, ACENOCOUMAROL (SINTROM 1/j), HYDROXYCHLOROQUINE (PLAQUENIL 2/j), KALEORID 2 /j et MAALOX 2/j. Une atteinte pulmonaire était diagnostiquée en juillet 92 avec syndrome interstitiel des bases entraînant un syndrome restrictif avec diminution du DLCO à 88% et une alvéolite macrophagique au LBA. Une atteinte œsophagienne à la manométrie était diagnostiquée en 95.

- Une cure d'ILOMEDINE était débutée fin 95 en raison de l'aggravation du syndrome de Raynaud et de la nécrose pulpaire. En mars 2001, elle a présenté une poussée articulaire de sa sclérodermie par arrêt volontaire de son traitement de fond avec polyarthralgies (genoux, poignets, mains et chevilles). Les EFR réalisées pour bilan évolutif ont retrouvé un syndrome restrictif avec diminution du DLCO de 55% (CPT : -36% ; CV -41% ; VEMS -40%).

Au total : - Syndrome de chevauchement, sclérodermie systémique (forme limitée) -
 syndrome de SHARP avec atteintes articulaire, pulmonaire et œsophagienne.
 - Recul évolutif (12 ans).

CAS N°25 - Madame (SL) née le 06.12.72 (29 ans)
Guyanaise
Service d'Hospitalisation : 5 D

- Sclérodémie systémique diagnostiquée en octobre 2000 (28 ans) devant l'association d'un syndrome de Raynaud (octobre 98), d'une sclérodactylie, d'une nécrose pulpaire, d'une atteinte pulmonaire découverte en 99 avec dyspnée stade II NYHA, un syndrome restrictif avec diminution de la DLCO à l'EFR, d'un syndrome interstitiel bilatéral des bases à la tomographie thoracique. Sur le plan biologique des ACAN positifs à 1/320, des Ac anti-SCL- 70 positifs et anti-centromères négatifs.

- La patiente était sortie avec de la PREDNISONE à 30 mg/j, LETIDRONATE DISODIQUE (DIDRONEL 400 mg/j), CALCIUM CHOLECALCIFEROL (IDEOS 2/j), AMLODIPINE (AMLOR 5 mg 1/j).

- Le bilan évolutif réalisé en avril 2001 retrouvait un amaigrissement de 4 Kg, un syndrome de Raynaud à l'arrêt de l'AMLOR, une atteinte cutanée proximale (cou, racines des membres supérieurs), un score de Rodnan à 18 et un HAQ à 0/20, un RGO, un syndrome restrictif avec diminution de la DLCO de - 26% (CV -54,3%, VR -10,7%, CPT -41,5%), un prolapsus mitral à l'échographie cardiaque sans HTAP, une alvéolite macrophagique au LBA (macrophages 74%, lymphocytes 11%, PNN 7%, PNE 7%), une fibrose pulmonaire stable au scanner thoracique. Sur le plan biologique, il n'y avait pas de syndrome inflammatoire (VS à 4 ; CRP 3,5 mg/l). Le bilan rénal était normal (créatinine à 48 μ mol/l, protéinurie négative). L'échographie cardiaque était normale ainsi que le bilan musculaire (CPK à 26, LDH à 429).

- Elle était sortie avec de la PREDNISONE 20 mg/j, LENITRAL pommade, AMLOR 5 1/j, IDEOS 2/j. En 2002, le scanner thoracique réalisé n'avait pas montré de modification supplémentaire par rapport à l'ancien, le score de Rodnan restait à 18.

Au total : - Sclérodémie systémique (forme diffuse) avec atteintes pulmonaire et cardiaque.
- Recul évolutif (2ans).

CAS N° 26 Monsieur (MSD) né le 09.11.74 (27 ans)
Service d'hospitalisation : Dermatologie 1B

ANTECEDENTS : Frère de 28 ans atteint d'une forme grave de sclérodermie systémique.

- Sclérodermie systémique diagnostiquée en septembre 99 (25 ans) devant l'association d'un syndrome de Raynaud, d'une sclérodactylie, d'ulcérations pulpaire, d'un vitiligo sur le plan cutané, d'un RGO avec hypotonie du SIO à la manométrie, de myalgies diffuses.

- Le bilan évolutif et complémentaire réalisé en avril 2000 retrouvait un amaigrissement de 15 Kg (80 → 65 Kg), une aggravation de l'atteinte cutanée proximale avec limitation de l'ouverture buccale à 2,7 cm, un syndrome restrictif avec DLCO à 63% (CV 81%, VR 67%, CPT 78%), une microangiopathie coronaire à la scintigraphie cardiaque au Thallium avec fonction d'éjection ventriculaire à 65%, kyste pleuro péricardique à l'échographie cardiaque avec HTAP à 35 mmHg, des ACAN positifs à 1/2560, des Ac anti-DNA positifs, anti-SSA positifs, anti-SSB, Sm, SCL 70, RNP négatifs, une anémie microcytaire avec schizocytes, une atteinte musculaire avec CPK à 234 (N: inférieur à 180) et Aldolases normales, le patient a été mis sous D-PENICILLAMINE (TROLOVOL 1/2 cp/j), et a reçu 2 cures d'ILOMEDINE.

- Le patient était inclus dans le protocole « ISAMAIR 98 » et a été greffé en juillet 2000, greffe compliquée d'une cystite hémorragique sous ENDOXAN (3g).

- Le bilan post autogreffe réalisé en novembre 2000 retrouvait un HAQ à 34/20, un syndrome restrictif à l'EFR avec diminution du DLCO de - 48,5% (CV -45,5% ; VR 21,9%, CPT -30,1%, DLCO/VA -34,6%), une péricardite avec HTAP à 42 mmHg à l'échographie cardiaque, une limitation de l'ouverture buccale à 1,4 cm, une calcinose sous cutanée du creux axillaire droit. En janvier 2001 survenue d'une hématurie macroscopique nécessitant la transfusion de 4 culots globulaires, une limitation de l'ouverture buccale à 1,2 cm, un RODNAN à 50 avec HAQ à 1,8, une limitation des amplitudes articulaires par l'extension cutanée empêchant pratiquement la marche, la survenue d'un syndrome dépressif. Le patient était sorti avec un traitement par PREDNISONE 55 mg/j, CAPTOPRIL (LOPRIL 25 1/j), STEROGYL 5 gouttes/j, PAROXETINE (DEROXAT), PARACETAMOL 500 6/j.

- Le bilan évolutif réalisé début 2001 retrouvait un amaigrissement de 12 Kg (53 Kg), une sclérose cutanée généralisée avec sclérodactylie, limitation de l'ouverture buccale à 1,5 cm, une calcinose sous cutanée axillaire bilatérale avec ulcération en regard, une péricardite de grande abondance à l'échographie cardiaque avec HTAP à 40 mmHg et une hypertrophie ventriculaire gauche. Une atteinte musculaire (CPK à 211, LDH à 521), le bilan rénal était normal (créatinine à 34 µmol/l, protéinurie des 24 h négative). Le patient était sorti sous CELLCEPT 1 g/j et LOPRIL 25 mg/j. En février 2002 le patient avait arrêté tout traitement, on notait un amaigrissement par

rapport à juillet 2001 (3 Kg), l'apparition d'une calcinose sous cutanée au niveau de la main gauche, une amélioration du score de Rodnan à 20 , un score HAQ à 1,15. Le patient a repris son traitement avec PREDNISONNE 10 mg/j, ENALPRIL (RENITEC LP 5 mg/j) et FORTIMEL 3/j.

Au total : - Sclérodémie systémique (forme diffuse rapidement évolutive) avec Crest syndrome, atteintes pulmonaire, cardiaque, musculaire et rhumatologique.
- Recul évolutif (3 ans).

CAS N°27 - Madame (PML) née le 02.12.54 (57 ans)
Service d'Hospitalisation 5D

- Sclérodémie systémique diagnostiquée en 1974 (20 ans) à Paris devant l'association d'une sclérodactylie, d'un syndrome de Raynaud, d'une nécrose pulpaire et d'un syndrome sec +/- amélioré par la corticothérapie. Sur le plan rhumatologique, de polyarthralgies (mains, coudes, chevilles) en 1992, syndrome interstitiel des bases à la radiographie pulmonaire.

- La patiente était hospitalisée en 1998 pour bilan évolutif de sa maladie. L'atteinte cutanée était inchangée. On retrouvait un syndrome de Goujerot Sjögren stade II de CHISHOLM, une hernie hiatale à la FOGD compliquée du RGO avec une manométrie œsophagienne normale. Syndrome interstitiel des bases à la radiographie pulmonaire. Sur le plan biologique, pas de syndrome inflammatoire (VS à 24), latex waaler rose négatif, le bilan rénal était normal (créatinine à 96 μ mol, protéinurie des 24 h négative), des AAN positifs à 1/1000 en immunofluorescence, des Ac anti-SSB positifs, les Ac anti-SSA, anti-SCL 70, anti-Sm, anti-RNP et anti centromères étaient négatifs.

- La patiente était sortie avec un traitement par TILDIAZEM (MONOTILDIEM LP 200/j), Larmes artificielles, PARACETAMOL 500 et HYDROXYCHLOROQUINE (PLAQUENIL 2 cp/j).

- Le bilan complémentaire réalisé en janvier 2000 retrouvait un syndrome restrictif avec diminution de la DLCO à 22%, une polyarthrite (mains, genoux), une atteinte musculaire (CPK à 369 U/l ; LDH à 641 U/l) nécessitant la mise en route d'une corticothérapie par PREDNISONE 30 mg/j. Le bilan rénal était normal (créatinine à 70 μ mol/L, protéinurie des 24 h négative).

- Le PLAQUENIL était arrêté en mars 2000 pour maculopathie au fond de l'œil. En juin 2000, la patiente avait fait une poussée articulaire de sa sclérodémie systémique avec gonalgies et cervicalgies par arrêt volontaire de sa corticothérapie (mai 2000) qui était reprise à la dose de 10 mg/j. La capillaroscopie réalisée en septembre 2000 retrouvait une atteinte typique avec mégacapillaires dystrophiques.

- En décembre 2001, apparition de télangiectasies, et nouvelle poussée rhumatologique avec arthrite du genou droit par arrêt volontaire de tout traitement, nécessitant l'introduction du METHOTREXATE. Actuellement la patiente est sous DILTIAZIEM (MONOTILDIEM LP 300) et METHOTREXATE per os 10 mg/semaine.

Au total - Sclérodémie systémique (forme limitée) avec Crest syndrome, atteintes musculaire, pulmonaire et rhumatologique.
 - Recul évolutif (9 ans).

CAS N°28 Madame (DMG) née le 03.08.59 (42 ans)
Service d'hospitalisation 5D

- Sclérodermie systémique diagnostiquée en 1995 (36 ans) devant l'association d'un syndrome de Raynaud depuis 1980, d'une sclérodactylie, d'une atteinte cutanée proximale (visage + cou), de mégacapillaires à la capillaroscopie, dysphagie avec diminution de la pression du Sphincter inférieur œsophagien à la manométrie œsophagienne, de polyarthralgies (poignets+doigts) sans calcinose à la radiographie des mains. La radiographie pulmonaire et les EFR, le bilan rénal, hépatique et musculaires étaient normaux.

- Sur le plan biologique des AAN à 1/1000 avec Ac anti-centromères positifs. Le reste du bilan immunologique était sans particularité.

- La patiente était sortie avec un traitement comportant PIASCLEDINE 2cp/j et AINS en cas de poussée articulaire.

- Le bilan évolutif réalisé en 1998 retrouvait une atteinte pulmonaire avec dyspnée d'effort, syndrome restrictif avec diminution de la DLCO de 33%, la tomодensitométrie thoracique était normale. Par ailleurs la patiente se plaignait d'un RGO mis sous OMEPRAZOLE (MOPRAL 20 1/j). Le bilan rénal était normal (créatinine à 97 $\mu\text{mol/l}$ et protéinurie des 24 h négative).

- Actuellement, la patiente est suivie en consultation externe par le Pr ARFI, son état cutané est stable, il n'y a pas d'aggravation ni de l'atteinte œsophagienne ni de l'atteinte pulmonaire.

Au total - Sclérodermie systémique (forme diffuse) avec atteintes œsophagienne, pulmonaire et articulaire.
- Recul évolutif (6 ans).

CAS N°29 Madame (ND) née le 21.11.29 (72 ans)
Service d'hospitalisation : Dermatologie 1B- 3D

ANTECEDENTS : Diabète insulino dépendant depuis 86
Hystérectomie sans ovariectomie en 81.

- Sclérodermie systémique diagnostiquée en 1995 (66 ans) devant l'association d'un syndrome de Raynaud, d'une sclérodactylie, d'une atteinte cutanée proximale (visage), de mégacapillaires à la capillaroscopie. Sur le plan pulmonaire, syndrome restrictif avec DLCO et radio pulmonaire normales. Sur le plan biologique, pas de syndrome inflammatoire (VS 22 ; CRP 5,4), le bilan rénal était normal (créatinine à 67 $\mu\text{mol/l}$, protéinurie des 24 h négative), AAN positifs à 1/1000 en immunofluorescence avec anticorps anti-centromères positifs à 1/2560, le reste du bilan était sans particularité.

- La patiente était sortie sous PIASLEDINE 2/j ; D-PENICILLAMINE (TROLOVOL 2/j).

- Le bilan évolutif montrait une atteinte digestive en 96 avec hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage à la manométrie œsophagienne et une péricardite à minima. Une aggravation de l'atteinte pulmonaire avec alvéolite lymphocytaire et hémorragie intra-alvéolaire au LBA, une atteinte myocardique avec microangiopathie coronaire à la scintigraphie au THALLIUM.

- La patiente était suivie en consultation externe de dermatologie, son traitement de fond comportait COLCHICINE 1 cp/j, PREDNISONE 20 mg/j, ASPEGIC 100 1/j, RILMENEDEINE (HYPERIUM 1/j), ZOLOFT 1/j et QUINAPRIL (ACUITEL 5mg/j). En décembre 1997, apparition d'une toux sèche sous ACUITEL nécessitant l'arrêt de ce dernier. En juin 1998, le bilan évolutif mettait en évidence l'apparition d'une atteinte musculaire (CPK à 724, LDH à 509). Le scanner thoracique montrait des lésions d'alvéolite péribronchiolaire du lobe moyen, l'échographie cardiaque ne montrait ni péricardite ni HTAP mais la scintigraphie myocardique au Thallium réalisée en août 2000 montrait la persistance de la microangiopathie coronaire. Le bilan rénal en mars 2001 était normal (créatinine à 79 $\mu\text{mol/l}$, protéinurie des 24 h négative).

- La patiente est suivie actuellement par le Dr NUMERIC et lors de sa dernière consultation en février 2002, les lésions cutanées, pulmonaires et cardiaques étaient stabilisées.

Au total : - Sclérodermie systémique (forme limitée) avec atteintes œsophagienne, pulmonaire et cardiaque.
- Recul évolutif (6 ans).

CAS N°30 Madame (DJ) née le 06.04.46 (55ans)
Service d'hospitalisation : CHU LILLE - DERMATOLOGIE 1B

- Sclérodermie systémique diagnostiquée en 1980 à Lille (34 ans) devant l'association d'un syndrome de Raynaud, d'une sclérodactylie, une atteinte cutanée proximale (visage + cou). Apparition en 91 de téléangiectasies sur le visage, une calcinose sous cutanée au niveau des mains dans le cadre d'un Crest syndrome. Sur le plan pulmonaire, syndrome restrictif avec diminution de la DLCO de - 30%, syndrome interstitiel des bases à la radio pulmonaire, syndrome sec clinique.

- Sur le plan biologique, pas de syndrome inflammatoire (VS 9 mm, CRP négative), le bilan rénal était normal (créatinine à 92 $\mu\text{mol/l}$, protéinurie des 24 h négative), AAN positifs à 1/130 en immunofluorescence, anticorps anti-SCL 70, anti-centromères négatifs. Le reste du bilan était sans particularité,

- La patiente était sortie avec un traitement comportant PIASCLEDINE 300 1/j ; OMEPRAZOLE (MOPRAL 20 1/j) ; COLCHICINE 1/j et BUFLOMEDIL (FONZYLANE 3/j).

- Découverte d'une atteinte cardiaque en 94 avec ischémie antéro latérale à l'ECG, HTAP modérée à l'échographie cardiaque à 40 mmHg, atteinte articulaire avec acroostéolyse de P3 (4^e doigt main droite), reflux gastro œsophagien avec hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage à la manométrie, elle a reçu une cure d'ILOMEDINE en 94.

- La patiente est actuellement suivie en consultation externe de dermatologie et traitée par DILTIAZEM (TILDIEM 60 3/j); PRAXILENE 200 2/j; DEDROGYL 10 gouttes/j; PIASCLEDINE 300 1/j et COLCHIMAX 1/j.

Au total : - Sclérodermie systémique (forme diffuse) avec Crest syndrome, atteintes cardio-pulmonaire et articulaire.
- Recul évolutif (22 ans).

Cas N°31 Madame (RP) née le 06.12.51 (50 ans)
Service d'Hospitalisation 1B (dermatologie)

- Sclérodermie systémique diagnostiquée en 1980 (30 ans) à Paris devant l'association d'une atteinte cutanée proximale, d'une sclérodactylie, d'une hypomotilité œsophagienne et d'un syndrome restrictif avec diminution de la DLCO à l'EFR.

- En 1983, découverte d'un syndrome interstitiel pulmonaire des bases, ostéolyse des phalanges des doigts, pas de surveillance médicale de 1983 à 1991. A ce moment le bilan réalisé a retrouvé la persistance d'un syndrome interstitiel pulmonaire des bases avec syndrome restrictif aux EFR et une gastrite chronique à la manométrie œsophagienne.

- La patiente était hospitalisée en avril 98 dans le service de dermatologie en Martinique. Elle pesait 64 Kg, elle présentait une atteinte cutanée avec sclérodactylie, nécrose pulpaire et limitation de l'ouverture buccale de 2,5 cm. Sur le plan digestif, une diminution de la pression du sphincter inférieur œsophagien favorisant un RGO chronique, une FOGD normale. Sur le plan pulmonaire, un trouble ventilatoire restrictif avec diminution du DLCO (CV - 47,9%, VR -39,2%, CPT-45,8%). Sur le plan rhumatologique, une acroostéolyse bilatérale des IPP, une calcinose sous cutanée au niveau des doigts de la main, pas d'HTAP à l'échographie cardiaque, un syndrome inflammatoire (VS 66), des ACAN positifs à 1/80 en immunofluorescence, des Ac anti-SCL 70 positifs, une gammopathie monoclonale bénigne à IgA Kappa à 9,69 g/l, le reste du bilan était sans particularité.

- Son traitement de sortie comportait PIASCLEDINE 300 1/j, NICARDIPINE (LOXEN 20 1/j).

- Le bilan évolutif réalisé en juillet 2001 à Paris (professeur FARGE), retrouvait un score de RODNAN à 9, HAQ à 0,3, un syndrome restrictif pulmonaire avec diminution du DLCO à 63% aux EFR, une atteinte cardiaque à minima avec hypoperfusion septale à la scintigraphie myocardique au Thallium (PAP 16 mmHg, FEV 66%). Une stase stercorale à l'ASP. Il n'y avait pas d'atteinte rénale (créatinine à 82 μ mol/l, protéinurie des 24 h à 0,12 g/24h). La patiente a reçu sa première cure de CYCLOPHOSPHAMIDE.

- Le score de RODNAN évalué en janvier 2002 était à 10, par ailleurs, on notait un syndrome restrictif aux EFR avec DLCO à 63%, l'échographie cardiaque était normale. La patiente est actuellement sous ENALAPRIL (RENITEC 10 mg/j), OMEPRAZOLE (MOPRAL 20 1/j), DOMPERIDONE (MOTILIUM 3/j), COUMADINE 2mg/j (cathéter pour les cures de cyclophosphamide) et a reçu en tout 5 cures de CYCLOPHOSPHAMIDE.

Au total : - Sclérodermie systémique (forme limitée) avec Crest syndrome, atteintes pulmonaire et cardiaque.
- Recul évolutif (22 ans).

CAS N°32 Monsieur (EB) né le 27.08.17 (84 ans)
Service d'Hospitalisation : 1B (dermatologie)

ANTECEDENTS

Hernie hiatale
Cataracte
Cure de hernie ombilicale
Hémorroïdectomie.
Eczéma atopique

- Sclérodermie systémique diagnostiquée en 1996 (79 ans) devant l'association d'un syndrome de Raynaud, d'une sclérodactylie, d'une sclérose cutanée du visage, d'une diminution de l'ouverture buccale à 2,6 cm, d'un RGO avec diminution de la pression du sphincter inférieur œsophagien à la manométrie œsophagienne, d'une dyspnée avec syndrome restrictif aux EFR (CV -2,9% ; VR 31% ; CPT-19%), d'une fibrose pulmonaire des bases à la radio pulmonaire, d'un épanchement péricardique confirmé par échographie cardiaque avec insuffisance aortique grade 2.

- Sur le plan biologique, pas de syndrome inflammatoire (V=52 mm), le bilan rénal et hépatique étaient normaux, AAN négatifs, Ac anti-centromères, anti-DNA, Ac anti-SCL 70 négatifs.

- Le patient était mis sous COLCHIMAX 1/j, PIASCLEDINE 1/j .

- Le bilan évolutif réalisé en octobre 98 retrouvait un amaigrissement de 6Kg (74 Kg), un syndrome restrictif à l'EFR avec diminution de la DLCO de 23% (CV -17% ; VR : -5,1% ; CPT : -14,4% ; DLCO : -23%). Le scanner thoracique réalisé en novembre 99 retrouvait un syndrome interstitiel bilatéral diffus, l'échographie cardiaque retrouvait une HVG avec HTAP modérée (PAP 32 mmHg) sans péricardite, le bilan rénal était normal (créat à 93 μ mol/l, protéinurie à 0,04 g/24h).

- Actuellement, le patient est suivi en consultation externe de dermatologie par le Dr GARSAUD, son état clinique est stable.

Au total : - Sclérodermie systémique (forme limitée) avec atteintes pulmonaire, œsophagienne et cardiaque.
- Recul évolutif (6 ans).

CAS N°33 Madame (FS[†]C U) née le 27.09.28 (73 ans)
Service d'hospitalisation 1B (Dermatologie)

ANTECEDENTS : DNID depuis septembre 96
Psychose chronique
Allergie à la Fraxiparine
Fibrome utérin
Kyste du sein droit opéré en 1990.

- Sclérodémie systémique diagnostiquée en mai 98 (70 ans) devant l'association d'une sclérose cutanée de l'abdomen et des membres inférieurs. Une atteinte pulmonaire avec dyspnée, toux sèche, un syndrome interstitiel des bases à la radio pulmonaire et syndrome restrictif avec diminution de la DLCO à l'EFR (CV à - 34,5% ; VR : 7,4% ; CPT -19,6% ; DLCO -56,8%). Une néphropathie d'origine diabétique (créat 163 μ mol/l ; Protéinurie 1,10 g/24h). Une diminution de la pression du sphincter inférieur œsophagien à la manométrie œsophagienne, une HTAP supérieure à 72 mmHg avec cardiomyopathie hypertensive et hypertrophique à l'échographie cardiaque.

- Sur le plan biologique, pas de syndrome inflammatoire, des AAN positifs à 1/100, Ac anti-ECT négatifs (SSA, SSB, Sm, RNP, SCL 70 et anti-centromères).

- La patiente était sortie avec un traitement comportant PIASCLEDINE 300 1/j, COLCHICINE, HALOPERIDOL (HALDOL faible 20 gouttes le soir), MAALOX 3/j, OMEPRAZOLE 20 mg/j et ASPIRINE 250 mg/j.

- L'évolution a été défavorable, la patiente est décédée en août 98 par embolie pulmonaire.

Au total : - Sclérodémie systémique (forme diffuse) avec atteintes œsophagienne, pulmonaire, rénale et cardiaque.
- Recul évolutif (4 mois).

CAS N°34 Madame (FA) née le 09.02.33 (68 ans)
Service d'hospitalisation 1B (Dermatologie)

ANTECEDENTS

HTA
DNID
Cataracte bilatérale
Prolapsus utérin
Erysipèle de jambe
Artériopathie des membres inférieurs

- Sclérodémie systémique diagnostiquée en 1984 (51 ans) et suivie en consultation externe jusqu'en 89 devant l'association d'un syndrome de Raynaud, d'une sclérodactylie, d'une atteinte cutanée du visage avec vitiligo et d'une nécrose pulpaire sur le plan cutané. D'un reflux gastro œsophagien avec œsophagite confirmée par la Phmétrerie sur le plan digestif.

- Sur le plan biologique, syndrome inflammatoire (VS : 44), bilan rénal et hépatique normaux, AAN positifs au 1/1000 mouchetés en immunofluorescence, des ac anti-SCL-70 et anti-centromères négatifs.

- Le bilan évolutif réalisé en 97 montrait un amaigrissement de 6 Kg en 2 ans, une atteinte pulmonaire avec syndrome restrictif aux EFR (CV : 41% ; VR 35,5% ; CPT -13%) et une atteinte du sphincter inférieur œsophagien à la manométrie œsophagienne. Le bilan biologique retrouvait un syndrome inflammatoire (VS à 105, CRP négative), le bilan rénal était normal (créatinine à 52 μ mol/l, protéinurie des 24 h négative), le bilan musculaire et hépatique étaient normaux.

- La patiente était sortie sous DIAMICRON 3/j, FUROSEMIDE (LASILIX 1/j), DAFLON 3/j, CAPTOPRIL (LOPRIL 50 1/j), TORENTAL LP 400 3/j et MAALOX 3/j.

- La patiente était hospitalisée en décembre 99 et en octobre 2000 pour un ulcère de jambe, elle a eu une échographie cardiaque montrant une HVG mais sans HTAP, un syndrome restrictif avec diminution du DLCO à - 20,3%/. Le bilan évolutif réalisé en août 2001 était sans particularité.

- Actuellement, la patiente est suivie en consultation externe de dermatologie. Son traitement de fond comporte : PLAVIX 1/j, LOFTYL 150 : 2-0-2, TORENTAL LP 400 : 1-0-1, TOPALGIC LP 150 : 1-0-1, PARACETAMOL 500 : 2-2-2, SPECIAFOLDINE 2/j et APROVEL 150 1/j.

Au total : - Sclérodémie systémique (forme limitée) avec atteintes œsophagienne et pulmonaire.
- Recul évolutif (18 ans).

CAS N°35 Madame (MY) née le 03.06.36 (66 ans)
Service d'hospitalisation 3D

ANTECEDENTS : DID depuis 1976
Cataracte œil gauche en octobre 2000
Appendicectomie
HTA; HTLV1 +
Canal carpien droit

- Sclérodermie systémique diagnostiquée en 2000 (64 ans) devant l'association d'un syndrome de Raynaud, d'une sclérodactylie, d'une atteinte cutanée proximale (abdomen+ dos), avec effacement des rides frontales et rétrécissement des narines, d'une calcinose sous cutanée des doigts de la main droite sans télangiectasies, d'un syndrome sec confirmé par la biopsie de GSA. Sur le plan digestif, d'une dysphagie, d'un RGO avec diminution de la pression du SIO à la manométrie œsophagienne. La FOGD était normale. Sur le plan pulmonaire, d'une toux sèche avec dyspnée d'effort, la radiographie pulmonaire, les EFR et la fibroscopie bronchique étaient normales. Sur le plan rhumatologique, arthralgies au niveau des poignets. Les radiographies des mains montraient des calcifications péri-articulaires au niveau des phalanges à droite et à gauche. Il n'y avait ni d'atteinte rénale (créat à 70 μ mol/L, protéinurie à 0,3 g/24h), ni cardiaque.

- Sur le plan biologique, un syndrome inflammatoire (VS 44), EPP normale, AAN à 1/80, latex waaler rose négatifs, Ac anti-SCL 70 et Ac anti-centromères négatifs, atteinte musculaire avec les CPK à 201 et LDH à 986.

- La patiente était sortie avec un traitement comportant PREDNISONNE 10 mg/j, COLCHICINE 1 cp/j, Lames artificielles, Insulinothérapie et DILTIAZEM 60 mg X3/j.

- En juillet 2001, l'exploration de métrorragies abondantes découvraient un carcinome épidermoïde du col utérin avec extension ganglionnaire (iliaque droite), vésicale, et aux voies urinaires (dilatation bilatérale des cavités pyélocalicielles). La patiente a eu une radiothérapie pelvienne en décembre 2001.

- Actuellement la patiente est suivie en consultation par le Dr NUMERIC, au niveau carcinomateux elle est en rémission clinique, le bilan évolutif de sa sclérodermie systémique montre un syndrome inflammatoire (VS 44, CRP négative), un début d'atteinte rénale (créatinine à 90, protéinurie des 24 h positive à 0,8 g/24h). Les AAN sont positifs à 1/80 en immunofluorescence, les Ac anti-ECT sont négatifs.

Au total : - Sclérodermie systémique (forme diffuse) avec Crest syndrome, atteintes rénale et carcinome épidermoïde du col utérin.
- Recul évolutif (2ans).

CAS N° 36 Monsieur (MA) né le 25.01.25
Service d'hospitalisation 3D/5D- Néphrologie (CH Lamentin)

ANTECEDENTS :

Personnel : entrepreneur de maçonnerie (manipulation de produits toxiques)

Appendicectomie, péritonite appendiculaire
Prostatectomie en 1984 (adénome prostatique)
Hypercholestérolémie
Ulcère duodéal (1975)
Hémorroïdes internes
Lombalgies chroniques

- Sclérodémie systémique diagnostiquée en 1990 (53 ans) devant l'association d'une atteinte rénale en 1988 (créatinine à 120 $\mu\text{mol/l}$ sans protéinurie), d'une atteinte oeso-gastrique avec RGO, constipation, dolichocolon gauche à la coloscopie et diminution de la pression du SIO à la manométrie œsophagienne, d'une atteinte cutanée diffuse du tronc et des deux membres supérieurs avec un syndrome de Raynaud, sclérodactylie, vascularite des mains et de méga capillaires à la capillaroscopie, d'une atteinte rhumatologique avec arthrite des 2 genoux, polyarthralgies (épaules, coudes, poignets et chevilles) avec radiographies correspondantes normales, d'une atteinte cardiaque avec péricardite à minima et myocardite à l'échographie cardiaque.

- Sur le plan biologique, syndrome inflammatoire (VS 105 mm ; CRP 109 mg/l), Ac anti-nucléaires positifs à 1/1000 en immunofluorescence, les Ac anti-DNA natifs et anti-ECT étaient négatifs, le latex waaler rose était négatif, à l'EPP une hypogammaglobulinémie à 8 g/l.

- Le patient recevait PREDNISONNE 20 mg/j, DILTIAZEM (TILDIEM 2/j) et DIGOXINE 1 cp /j.

- L'atteinte rénale était rapidement évolutive avec crise rénale sclérodémique fin 1990 et février 91 (créatinine à 650 $\mu\text{mol/L}$) nécessitant une hémodialyse (débutée en février 91 avec 3 séances par semaine). Une atteinte pulmonaire début 91 avec dyspnée et syndrome mixte aux EFR avec diminution de la DLCO (CV: -25,6% ; DEM 75 à - 69,3% ; DLCO à - 56,4%), l'évolution était aussi marquée par l'aggravation cardiaque avec tamponnade péricardique, OAP et passage fréquent en fibrillation auriculaire. Le TILDIEM était arrêté fin 91 pour hypotension artérielle.

- Le patient est décédé fin 95 suite à une poussée d'insuffisance rénale aiguë.

Au total :

- Sclérodémie systémique (forme diffuse) avec atteintes rénale, œsophagienne, pulmonaire, rhumatologique et cardiaque.
- Recul évolutif (5 ans).

CAS N°37 Madame (SZ) née le 06.03.59 (43 ans)
Service d'Hospitalisation 5D

- Sclérodermie systémique diagnostiquée en 1985 (26 ans) devant l'association d'un syndrome de Raynaud, d'une sclérodactylie et d'une nécrose pulpaire. Sur le plan digestif, d'une atteinte œsophagienne avec diminution du SIO à la manométrie œsophagienne associée à un RGO. Sur le plan pulmonaire, d'une dyspnée avec fibrose interstitielle des bases à la radiographie pulmonaire probable syndrome restrictif avec diminution de la DLCO, et pleurésie bilatérale. Sur le plan cardiaque, endocardite en 1985, atteinte musculaire avec myosite, il n'y avait pas d'atteinte rénale.

- Sur le plan biologique AAN positifs en immunofluorescence à 1/500, Ac anti-DNA natifs et anti-ECT négatif.

- Son traitement comportait CORTANCYL 20 mg/j, TILDIEM 60 2 cp/j ; COLCHICINE 1 cp/j ; MUTESA 1 X 3/j, AZANTAC 300 mg/j.

- L'évolution de la sclérodermie systémique était marquée par l'extension de l'atteinte cutanée au thorax, pneumothorax en 87. La patiente avait reçu un traitement par immunoglobuline IV en 1992. Elle est décédée fin 92 dans un tableau d'insuffisance cardiaque global.

Au total : - Sclérodermie systémique (forme diffuse) avec atteintes œsophagienne, pulmonaire, cardiaque et musculaire.
- Recul évolutif (7ans).

CAS N°38 Madame (GR) née le 11.10.32 (69 ans)
Service d'Hospitalisation 5D

ANTECEDENTS

Syndrome du canal carpien gauche
Fièvre typhoïde à l'âge de 15 ans

- Sclérodermie systémique diagnostiquée en 1989 (57ans) devant l'association d'un syndrome de Raynaud, d'une sclérodactylie, d'une atteinte cutanée proximale (tronc), d'un syndrome sec. Sur le plan pulmonaire, syndrome interstitiel des bases à la radiographie pulmonaire, sur le plan rhumatologique : polyarthralgies (mains, poignets, épaules, coudes et chevilles) avec radiographies correspondantes normales.

- Sur le plan biologique, un syndrome inflammatoire (VS 47/82, CRP normale), une hypergammaglobulinémie à l'électrophorèse (18,6 g/l), le bilan rénal (créatinine et protéinurie) était normal, le latex waaler-rose était positif (100/64).

- Mise en route d'une corticothérapie par PREDNISONNE 20 mg/j.

- Le bilan évolutif réalisé en 1990 retrouvait l'apparition de télangiectasies au niveau du visage, une alopecie. Sur le plan pulmonaire, une toux sèche, dyspnée, un syndrome interstitiel des bases pulmonaires, un syndrome restrictif avec une baisse de la DLCO à 83,2% (CV 99,5%, VR 50,4%). Sur le plan biologique, négativité du latex waaler rose, un début d'atteinte rénale (créat 102 μ mol/l, protéinurie à 0,85 g/24h), AAN positifs à 1/1000, Ac anti SCL-70 positifs, Ac anti-centromères négatifs, ac anti-RNP positifs, un test de Schirmer positif. La corticothérapie a été diminuée à 10 mg/j, la NIFEDIPINE (l'ADALATE) était introduite à une dose de 30 mg/j. Découverte d'une atteinte cardiaque fin 90 avec une péricardite à l'échographie sans HTAP. En mars 1991 découverte d'un adénocarcinome du sigmoïde opéré avec colostomie, résection rectale et sigmoïdienne une hystérectomie et une appendicectomie complétée par une radiothérapie sur le pelvis. Le bilan rénal réalisé en 1992 était normal.

- Patiente perdue de vue depuis 92 (départ en Métropole).

Au total :

- Sclérodermie systémique (forme limitée) avec Crest syndrome, atteintes pulmonaire, rhumatologique et cardiaque.
- Recul évolutif (3ans).

**CAS N° 39 - Madame (AM), marocaine, vivant en Guadeloupe
née le 20.11.46 (56 ans)
Service d'hospitalisation 5D**

ANTECEDENTS : G7 P5 (1 IVG, 1 fausse couche)
Fibrome utérin (91)
Kyste de l'ovaire gauche
Chirurgie esthétique de réduction mammaire sans pose de prothèse en 90

- Sclérodermie systémique diagnostiquée en 1990 (44ans) à l'hôpital de Bichat devant l'association d'un syndrome de Raynaud, d'une atteinte cutanée avec aspect boudiné des doigts, nécrose pulpaire, vitiligo du visage et mégacapillaires à la capillaroscopie. D'une atteinte œsophagienne avec dysphagie aux solides avec œsophagite stade III à la FOGD et d'une diminution de la pression du SIO à la manométrie œsophagienne. De polyarthralgies des grosses articulations (épaules, coudes, genoux) avec radiographies normales avec diminution de l'ouverture buccale à 3 cm. D'une atteinte pulmonaire avec syndrome restrictif et diminution de la DLCO aux EFR.

- Le bilan biologique ne retrouvait pas de syndrome inflammatoire, le bilan rénal (créatinine à 58,41 $\mu\text{mol/l}$, protéinurie à 0,16 g/24h) était normal, les AAN étaient positifs à 1/500.

- La patiente était sortie avec un traitement comportant D-PENICILLAMINE (TROLOVOL 3cp/j) ; DILTIALEM (TILDIEM 60 2cp/j) et OMEPRAZOLE (MOPRAL 40 mg/j).

- Le bilan évolutif réalisé en Guadeloupe en 1993 retrouvait une sclérodactylie, une persistance de l'atteinte œsophagienne avec RGO et diminution du péristaltisme aux 2/3 inférieurs de l'œsophage, il n'y avait ni atteinte cardiaque ni atteinte rénale, les EFR retrouvaient un syndrome restrictif avec une DLCO normale. La patiente a gardé son même traitement d'entretien.

- En 1995, la patiente était hospitalisée au CHU de Bichat pour bilan évolutif de sa maladie, le bilan rénal (créatinine et protéinurie) était normal, les Ac anti-nucléaires, anticorps anti-DNA et Ac anti-ECT étaient négatifs. Sur le plan pulmonaire, la radiographie mettait en évidence un syndrome interstitiel des bases avec gazométrie normale, un syndrome restrictif aux EFR avec diminution de la DLCO à 76,1%. Une atteinte cardiaque à l'échographie avec péricardite minime sans HTAP (PAP 26 mmHg).

- La patiente était sortie avec un traitement comportant D-PENICILLAMINE (TROLOVOL 4 cp/j), DILTIAZEM (TILDIEM 2cp/j), PIASCLEDINE 1 cp/j et OMEPRAZOLE (MOPRAL 20 mg/j).

- En mars 2002, état stationnaire avec le même traitement.

- Au total** :
- Sclérodermie systémique (forme limitée) avec atteintes œsophagienne, pulmonaire, articulaire et cardiaque.
 - Recul évolutif : (12 ans)

TABLEAU XII : LA SSc EN MARTINIQUE

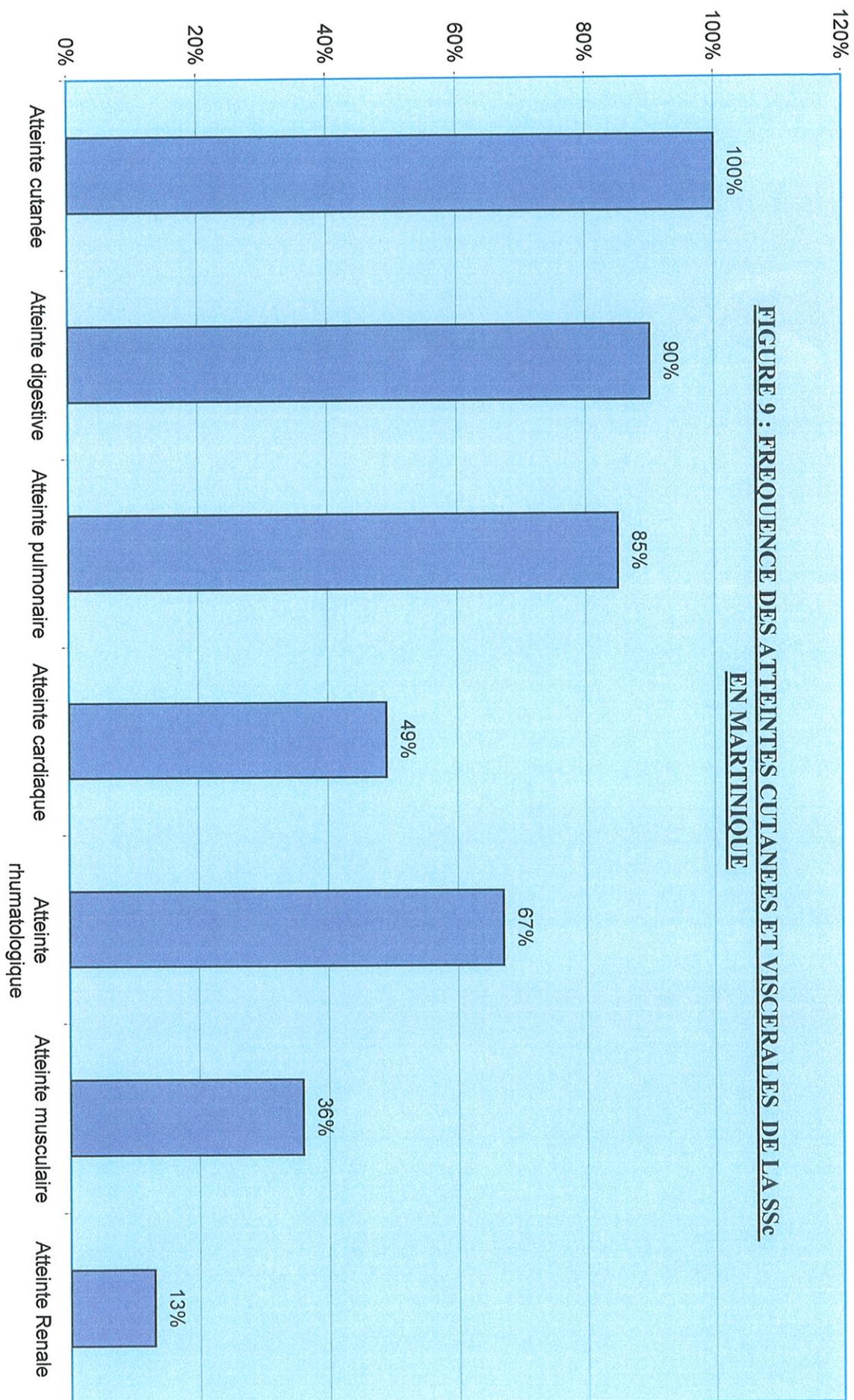
Patients	Cas 1 FL	Cas 2 TJ	Cas 3 DAN	Cas 4 LR	Cas 5 RA	Cas 6 PLF	Cas 7 RCB	Cas 8 GJ	Cas 9 GJY	Cas 10 PD
Recul Evolutif	8 ans	16 ans	5 ans	3 ans	27 ans	2 ans	13 ans	8 ans	2 ans	6 ans
CREST	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
Forme Cutanée	FD	FL	FD	FL	FL	FD	FD	FD	FL	FD
RGO	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
HTAP et ou Myocardite	+ HTAP	-	-	-	-	-	-	-	-	+ HTAP
Syndrome Restrictif avec Diminution de la DLCO	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+
Insuffisance Rénale	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
Score de RODNAN > 20	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ANTI-SCL 70/ANTI CENTROMERES	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+
Syndrome de Chevauchement	-	+ PR	+ LEAD	-	-	-	-	-	-	+ LEAD
Traitement Immunosuppresseur	+	+	+	-	-	+ auto-greffe de cellules souches	-	+	-	+
Effet iatrogène	-	+ Mauvaise Observation de Traitement	+ Imukin ⇔ LED Induit Plaquenil Maculopathie Effet II Cutanés	-	-	-	-	-	-	-
DECES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Patients	Cas 11 CS	Cas 12 DPM	Cas 13 LF	Cas 14 MG	Cas 15 FL	Cas 16 HN	Cas 17 LC	Cas 18 KL	Cas 19 ZJ	Cas 20 PG
Recul Evolutif	10 ans	4 ans	3 ans	2 ans	1 an	3 ans	7 ans	5 ans	14 ans	17 ans
CREST	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-
Forme Cutanée	FD	FL	FL	FD	FL	FL	FL	FL	FL	FL
RGO	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-
HTAP ET/OU myocardite	-	+ HTAP	-	-	+ Myo- cardite	+ HTAP	+ HTAP	-	-	-
Syndrome restrictif Avec diminution de la DLCO	+									
Insuffisance Rénale	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Score de RODNAN > 20	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
ANTI-SCL 70/ANTI CENTROMERES	-	-	+	+	-	-	-	AC anti Centro- mères	+	-
Syndrome de Chevauchement	-	-	-	-	-	LEAD	Neuro LEAD	-	-	-
Traitement Immunosuppresseur	+	-	-	Refus du ttt	-	+	+	-	-	-
Effet iatrogène	-	-	-	-	-	Osteopo- -rose cortisoni que	Maculo- pathie Alo- pécie	-	Dia- bète cortico induit	-
DECES	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-

Patients	Cas 21 BN	Cas 22 TLE	Cas 23 LV	Cas 24 JMN	Cas 25 SL	Cas 26 MSD	Cas 27 PML	Cas 28 DMG	Cas 29 ND	Cas 30 DJ
Recul Evolutif	12 ans	7 ans	8 ans	12 ans	2 ans	3 ans	9 ans	6 ans	6 ans	22 ans
CREST	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+
Forme Cutanée	FL	FD	FL	FL	FD	FD	FL	FD	FL	FD
RGO	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
HTAP et ou Myocardite	+ HTAP	-	-	-	-	HTAP Myo- cardite	-	-	Myo- cardite	+ HTAP
Syndrome Restrictif avec Diminution de la DLCO	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+
Insuffisance Rénale	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Score de RODNAN > 20	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
ANTI-SCL 70/ANTI CENTROMERES	+	-	-	-	+	-	-	AC centro- mère	AC centro- mère	-
Syndrome de Chevauchement	-	-	-	Sd de Sharp	-	-	-	-	-	-
Traitement Immunosuppresseur	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
Effet iatrogène	-	hépatite sous MTX	-	-	-	- Auto- greffe	+	-	-	-
DECES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Patients	Cas 31 RP	Cas 32 EB	Cas 33 FSCU	Cas 34 FA	Cas 35 MY	Cas 36 MA	Cas 37 SZ	Cas 38 GR	Cas 39 AM
Recul Evolutif	22 ans	6 ans	4 ans	12 ans	2 ans	5 ans	7 ans	3 ans	5 ans
CREST	+	-	-	-	+	-	-	+	-
Forme Cutanée	FL	FL	FD	FL	FD	FD	FD	FL	FL
RGO	+	+	+	+	+	+	+	+	+
HTAP et ou Myocardite	+ myo- cardite	+ HTAP	+ HTAP	-	-	+ Myo- cardite	-	-	-
Syndrome Restrictif avec Diminution de la DLCO	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Insuffisance Rénale	-	-	+	-	-	+	-	-	-
Score de RODNAN > 20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ANTI-SCL 70/ANTI CENTROMERES	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Syndrome de Chevauchement	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Traitement Immunosuppresseur	+	-	-	-	-	-	+	-	-
Effet iatrogène	-	-		-	-	-	-	Allergie A l'ALLO CHRY- SINE	-
DECES	-	-	+	-	-	+	+	-	-

CREST	14/39 (36 %)	
Forme Cutanée	FL = 22/39 (56 %)	FD = 17/39 (43,5 %)
RGO	37/39 (95 %)	
HTAP et ou Myocardite	HTAP = 10/39 (26 %)	Myocardite = 5/39 (13 %)
Syndrome Restrictif avec Diminution de la DLCO	23/39 (59 %)	
Insuffisance Rénale	5/39 (13 %)	
Score de RODNAN > 20	3/39 (8 %)	
ANTI-SCL 70/ANTI CENTROMERES	Anticorps Anti- SCL 70 = 10/39 (26 %)	Anticorps Anti-centromères = 3/39 (8 %)
Syndrome de Chevauchement	6/39 (15 %)	
Traitement Immunosuppresseur	13/39 (33 %)	
Effet iatrogène	8/39 (21 %)	
DECES	4 /39 (10 %)	



13.3 –RESULTATS DETAILED DE NOTRE ETUDE

- Les résultats de notre étude sont résumés dans le **Tableau XII**.

13.3.1 -ASPECT EPIDEMIOLOGIQUE

- Notre méthodologie ne permet pas de calculer l'incidence et la prévalence de la SSc en Martinique.
- L'âge moyen du début de la maladie est de 40 ans (38 ans pour les femmes, 54 ans pour les hommes), avec des extrêmes allant de 26 ans à 84 ans.
- La survenue de la maladie avant l'âge de 40 ans est estimée dans notre population à 58,5% et avant l'âge de 20 ans à 9,7%.
- Il existe une prédominance féminine nette : 32 femmes pour 7 hommes. Le sex. ratio est donc entre 4/1 et 5/1.
- Nous avons répertorié deux cas de sclérodémie systémique familiale (5%), un cas chez des parents du 1^{er} degré et un deuxième cas chez deux frères. Dans ces deux familles, le profil des anticorps n'était pas comparable.
- Un cas de sclérodémie induite peut être suspecté chez un patient ayant eu une exposition professionnelle au silicone. Ce patient n'avait pas d'atteinte pulmonaire ni cardiaque ni rénale, sa sclérodémie était stabilisée sous METHOTREXATE et PREDNISONNE.
- Trois cas de cancers ont été répertoriés. Un adénocarcinome de la prostate (cas N°12), le patient est décédé 4 ans après le diagnostic de sa sclérodémie d'une CIVD paranéoplasique. Un carcinome épidermoïde du col utérin (cas N°37), 1 an après le diagnostic de la sclérodémie traité par chirurgie et radiothérapie, actuellement cette sclérodémie est stabilisée sous PREDNISONNE et COLCHICINE. Un adénocarcinome du colon sigmoïde (cas N°40) chez une patiente perdue de vue (retour en Métropole en 1993).

13.3.2 -ATTEINTE CUTANEE

- L'atteinte cutanée est constante (100%). Elle est répartie en :
 - forme cutanée limitée = 22 cas sur 39(56,5%).
 - forme cutanée diffuse = 17 cas sur 39(43,5%).
- Le syndrome de Raynaud a été retrouvé chez 32 patients (82%), il est difficile à évaluer vu les conditions climatiques aux Antilles.
- La sclérodactylie a été retrouvée chez 35 patients (90%).
- L'épaississement cutané a été retrouvé principalement au niveau des mains, du visage et de la face dorsale des avant-bras. Cette dernière localisation nous a semblé très fréquemment être prédominante et doit donc être recherchée attentivement.

- Une limitation de l'ouverture buccale inférieure à 2,5cm a été retrouvée chez 11 patients (28%).
- La calcinose sous-cutanée a été retrouvée chez 8 patients (31%), elle siègeait essentiellement au niveau des doigts et des mains.
- Un syndrome de CREST a été retrouvé chez 14 patients (36%).
- Le vitiligo a été retrouvé chez 7 patients (18%).
- Chez deux patientes, un psoriasis du tronc est apparu 10 ans après le diagnostic de la SSc (cas N° 8,11).
- Le score de RODNAN n'a été apprécié que chez un petit nombre de patients car il est d'utilisation récente. Il était supérieur à 20 chez 3 patients (8%).

13.3.3 -ATTEINTE DIGESTIVE

- L'atteinte digestive est la localisation viscérale la plus fréquente de la SSc en Martinique selon notre étude ; elle est estimée à 90% des cas (35 patients).

13.3.3.1 -Atteinte œso-gastrique

- La diminution de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) a été retrouvée chez 35 patients (90%).
- Un RGO a été retrouvé chez 21 patients (54%) et chez 60% des patients ayant une diminution du SIO.
- Une duodénite recherchée par endoscopie a été retrouvée chez 2 patients (5%).

13.3.3.2 -Atteinte colo-rectale

- L'atteinte colique recherchée par lavement baryté ou coloscopie a été retrouvée chez 5 patients (13%) avec une constipation chez 3 patients (8%), une atteinte colique chez 2 patients (5%).
- Une incontinence rectale recherchée par manométrie ano-rectale a été retrouvée chez 2 patients (6%).

13.3.4 -ATTEINTE PULMONAIRE

- Selon notre étude, l'atteinte pulmonaire a été retrouvée chez 33 patients (85%).
- L'HTAP détectée par échographie cardiaque avec ou sans KT, a été retrouvée chez 10 patients (26%), le nombre de patients ayant à la fois une HTAP et un CREST syndrome est égal à 5 (13%).
- 30% des patients ayant une HTAP avait un score de RODNAN > 20. Cette corrélation est sous-estimée car le score de RODNAN n'a pas été calculé chez tous les patients (nouveau paramètre de suivi de la SSc). Par contre, il n'existe pas de corrélation directe entre les chiffres du score de RODNAN et les chiffres de l'HTAP.

- 50% des patients décédés avaient une HTAP. Cette HTAP était > à 50 mmHg.
- La fibrose pulmonaire radiologique a été retrouvée chez 20 patients (51%). Un syndrome restrictif avec diminution de la DLCO a été retrouvé chez 23 patients (59%). Ce pourcentage nous paraît sous-estimé car, dans certains cas, les EFR se faisaient sans calcul de la DLCO, ces cas n'ont pas été pris en compte dans l'estimation.

13.3.5 - ATTEINTE RENALE

- Selon notre étude, l'atteinte rénale a été retrouvée chez 5 patients (13%). Quatre patients (10%) avaient une protéinurie entre 0,5 et 1,5 g / 24 h, un patient avait une créatinine supérieure à 120 µmol/l.
- Cette atteinte rénale était liée à la SSc ou à un syndrome de chevauchement (LEAD-SSc dans 4 cas), dans un cas, un diabète ancien pouvait être aussi incriminé.
- Un patient a présenté une crise rénale dans l'année du diagnostic responsable du décès.
- Sur le plan thérapeutique, le nombre de patients n'ayant pas reçu d'IEC dans l'année de la survenue de l'atteinte rénale est estimé à 4 sur 5 (80%).

13.3.6 - ATTEINTE CARDIAQUE

- L'atteinte cardiaque a été retrouvée chez 19 patients (49%). Douze patients avaient une péricardite (31%) dont une tamponnade.
- Cinq cas de myocardite ont été retrouvés (13%) dont une responsable d'un décès.
- Quatre cas de micro-angiopathie coronaire à la scintigraphie myocardique au thallium ont été retrouvés (10%), mais il s'agit vraisemblablement d'un pourcentage sous-estimé car la scintigraphie myocardique n'était pas réalisée de façon régulière et systématique en Martinique.
- Les autres anomalies retrouvées étaient une endocardite (1 patient), un BAV du 3^{ème} degré (1 patient).

13.3.7 - ATTEINTE RHUMATOLOGIQUE ET OSSEUSE

- Selon notre étude, l'atteinte rhumatologique et osseuse a été retrouvée chez 26 patients (67%).
- Des polyarthralgies intéressant au moins 2 articulations ont été retrouvées chez 15 patients (38%).
- Des arthrites essentiellement du poignet et des genoux ont été retrouvées chez 9 patients (23%).
- On a répertorié chez 2 patients, une ostéonécrose aseptique (fémur, genou) survenue après une corticothérapie.
- Deux cas de résorption des houppes phalangiennes ont été observés.

- Une patiente ayant une forme cutanée limitée (cas 21) a présenté une atteinte rhumatologique particulière avec une carpite des 2 poignets et une coxite de la hanche droite, elle avait des anticorps anti-SCL 70 positifs (syndrome de chevauchement PR-SSc). Sa sclérodermie est actuellement stabilisée sous corticothérapie et METHOTREXATE.

13.3.8 -ATTEINTE MUSCULAIRE

- L'atteinte musculaire a été retrouvée chez 14 patients (36%) avec des enzymes musculaires élevées chez 13 patients (33%), des myalgies chez 4 patients (10,5%), 3 patients avec atteinte musculaire sur 14 (21%) avaient un syndrome de chevauchement associant SSc-LEAD.

13.3.9 -AUTRES ATTEINTES CLINIQUES

- On n'a pas noté d'atteinte endocrinienne, à part un diabète cortico-induit.

- On n'a pas noté d'atteinte neurologique.

- On a noté une atteinte psychiatrique dans 1 cas, mais dans le cadre d'un syndrome de chevauchement SSc-LEAD.

-Une patiente (cas 35) avait une sérologie HTLV1 positive.

13.3.10 -LES SYNDROMES DE CHEVAUCHEMENT

- Selon notre étude, on a retrouvé 6 syndromes de chevauchement. Quatre patients avaient une association SSc-LEAD (10%). Deux patients avaient une SSc associée à une polyarthrite rhumatoïde dont un qui avait un syndrome de Sharp associé en plus.

13.3.11 -SUR LE PLAN BIOLOGIQUE

- Un syndrome inflammatoire a été retrouvé chez 22 de nos patients (56%).

- Une anémie essentiellement normocytaire normochrome a été retrouvée chez 5 patients (13%), une hypergammaglobulinémie de type polyclonale a été retrouvée chez 11 patients (28%).

- Sur le plan immunologique, on a retrouvé une présence significative d'anticorps antinucléaires chez 36 patients (92%).

- Les anticorps anti-SCL 70 ont été retrouvés chez 10 patients (26%).

- Les anticorps anti-centromères ont été retrouvés chez 3 patients (8%).

- Un syndrome sec avec présence d'anticorps anti-SSA et SSB a été retrouvé chez 6 patients (15%).

- Les anticorps anti-DNA natifs ont été retrouvés chez 5 patients (13%).

- Les anticorps anti-Sm et RNP ont été retrouvés chez 5 patients (13%).

13.3.12 -SUR LE PLAN EVOLUTIF ET PRONOSTIQUE

- Les modes de présentation de la SSc en Martinique sont répertoriés dans les **tableaux XIV et XV**. La fréquence des atteintes cutanées et viscérales au cours de l'évolution est répertoriée dans la **FIGURE 9**.

- Quinze patients sur 39 (38%) avaient un recul évolutif supérieur à 5 ans, 11 patients (28%) avaient un recul évolutif supérieur à 10 ans et 3 patients (8%) avaient un recul évolutif supérieur à 20 ans. Le recul évolutif moyen calculé était de 7,5 années.

- La survie des patients atteints de SSc en Martinique est de 92,8% et 75% à 5ans et de 95,4% et 64,7% à 10 ans selon qu'il s'agit d'une forme limitée ou diffuse (**courbe de survie : Figure 10**).

- Sur 39 patients, 4 patients sont décédés (10%), deux patients sont décédés d'une HTAP, un patient est décédé d'une myocardite et un patient décédé dans un tableau d'insuffisance cardiaque globale.

13.3.12.1 - Atteinte cutanée :

- Elle était rapidement évolutive chez 3 patients (8%) (cas N°1, cas N°14, cas N°28) avec un score de RODNAN qui a doublé voire triplé en 12 mois.

- 2 patients ont eu des autogreffes de cellules souches (cas N°6, cas N°26) avec stabilisation de l'atteinte cutanée après l'autogreffe.

- Chez un patient (cas N°22) ayant une atteinte cutanée proximale (dos + racine des membres), le traitement par METHOTREXATE et PREDNISONE a permis une amélioration significative de l'atteinte cutanée (le score de RODNAN est passé de 18 à 6).

13.3.12.2 -Atteinte digestive :

- 2 patients sur 35 (6%) ont présenté une atonie colique après 10 ans d'évolution de leur atteinte digestive.

13.3.12.3 -Atteinte pulmonaire :

- Les décès par complications de l'HTAP sont survenus dans les 5 premières années de l'évolution de la maladie.

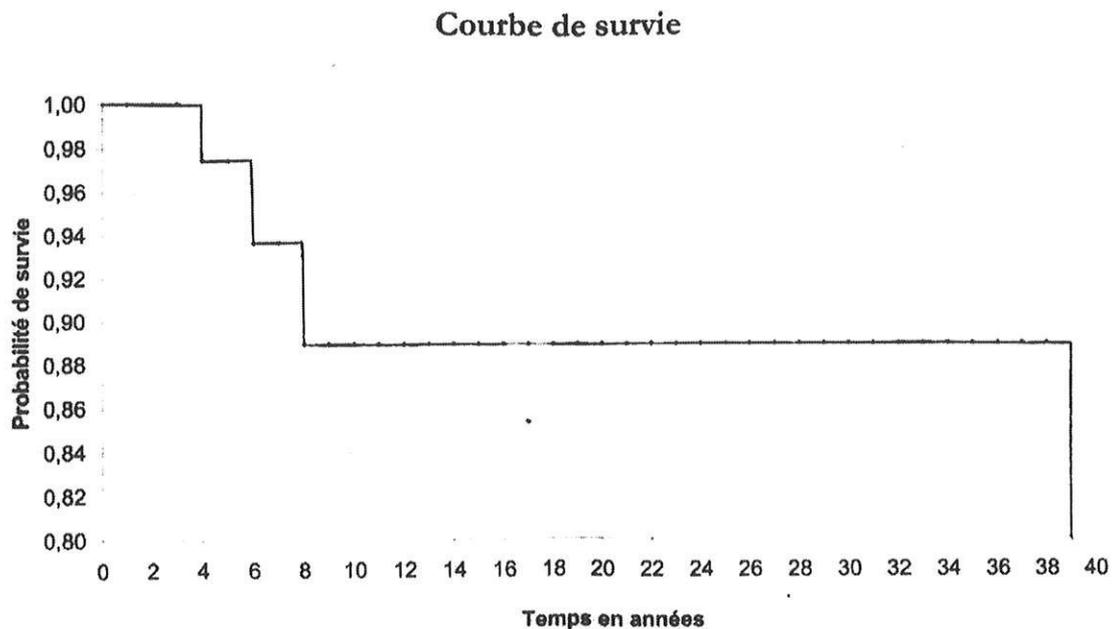
- 2 patients sur 3 ayant un score de RODNAN supérieur à 20 avaient une HTAP supérieure à 40 mmHg.

13.3.12.4-Evolution des SSc graves en Martinique :

- Selon notre étude, 9 cas de SSc graves ont été retrouvés (23%). Dans ce groupe, l'âge moyen du diagnostic est de 38 ans, le recul évolutif moyen est de 6 ans, une atteinte cutanée grave a été retrouvée chez 44% des patients sclérodermiques ayant uniquement une forme diffuse, un vitiligo a été retrouvé chez 3 patients, un CREST syndrome chez 2 patients. Sur le plan pulmonaire, une fibrose pulmonaire a été retrouvée chez 8 patients, une HTAP chez 6 patients, une diminution significative de la capacité vitale chez 2 patients. Sur le plan digestif, un syndrome de malabsorption a été retrouvé chez 3 patients,

une atonie colique chez 1 patient, une incontinence rectale chez 1 patient et une pseudo-occlusion intestinale dans 1 cas. Sur le plan cardiaque, une péricardite a été retrouvée dans 6 cas, une myocardiopathie dans 3 cas et une insuffisance cardiaque congestive dans 1 cas. Une atteinte rénale grave a été retrouvée dans 1 cas. Les AAN ont été retrouvés dans tous les cas (9/9), les anticorps anti-SCL70 dans 2 cas. Les anticorps anti-centromères n'ont été retrouvés chez aucun patient. Sur le plan thérapeutique 2 patients ont été greffés et 2 ont refusé l'autogreffe, 4 patients ont reçu de l'AZATHIOPRINE (IMUREL), Le CYCLOPHOSPHAMIDE a été utilisé chez 4 patients. Le décès est survenu chez 2 patients (cas.36= myocardite + crise rénale, cas 37= insuffisance cardiaque globale).

FIGURE 10



13.3.13-SSc ET GROSSESSE

- Selon notre étude, 7 patientes sur 32 (22%) ont eu 15 grossesses au cours de leur sclérodermie. Cinq patientes sur 7 (71 %) avaient déjà eu des grossesses avant le début de la maladie.

- On a noté : 6 avortements spontanés (40%) (4 formes diffuses, 2 formes limitées), 4 cas de prématurité (26,6 %), 2 IVG (13,3 %). Chez 2 patientes (Cas 11 et 17), la grossesse a provoqué respectivement une recrudescence des tégangiectasies et une poussée lupique articulaire dans le cadre d'un syndrome de chevauchement.

- 29% des patientes ayant une forme cutanée diffuse ont eu un avortement spontané.

13.3.14 -SUR LE PLAN THERAPEUTIQUE

- Selon notre étude, 30 malades sur 39 (77%) ont reçu une corticothérapie, les effets secondaires majeurs liés à la corticothérapie étaient : un diabète cortico-induit, une ostéoporose (1 cas), une ostéonécrose aseptique (2 cas) et infectieux.
- 18 patients sur 39 ont reçu de la Piasclédine dans le cadre de leur atteinte cutanée (46%) et 12 patients/ 39 (31%) ont reçu de la Colchicine.
- Dans le cadre du syndrome de Raynaud, 20 patients sur 34 (59%) ont reçu un traitement par inhibiteurs calciques et 7 patients sur 34 (20,5%) de l'iloprost.
- Dans le cadre du reflux gastro-œsophagien, 16 patients sur 23 (70%) ont reçu un traitement par inhibiteur de la pompe à proton de 20 à 40 mg/j. Cette dernière posologie était souvent nécessaire.
- Dans le cadre de l'HTAP, 7 patients sur 10 (70%) ont reçu de l'Iloprost IV, 5 patients sur 10 (50%) ont reçu du CYCLOPHOSPHAMIDE, 5 patients sur 10 (50%) ont reçu de l'AZATHIOPRINE, 1 patient a été traité par IMUKIN responsable d'une augmentation des FAN au 1/2560 et des anticorps anti-DNA à 60, 3 patients sur 10 (30%) ont reçu du CELLCEPT.
- Le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion a été instauré chez 8 patients, soit du fait de l'atteinte rénale propre à la SSc, soit du fait des pathologies associées (HTA, diabète). Dans 80% des cas, des patients n'ont pas été traités dès la première année de leur atteinte rénale.
- Le METHOTREXATE a été utilisé chez 4 patients (10%), avec apparition d'une hépatite médicamenteuse dans 1 cas.
- L'HYDROXYCHLOROQUINE (PLAQUENIL) a été utilisée chez 8 patients (21%) avec comme effets secondaires une allergie cutanée et deux maculopathies.
- La D-PENICILLAMINE (TROLOVOL) a été utilisée chez 5 patients (13%).
- Concernant l'autogreffe de cellule souche, 2 patients ayant une atteinte cutanée diffuse grave ont été greffés avec une stabilisation des lésions et 2 patients ont refusé l'autogreffe.

13.4 –DISCUSSION

13.4.1 – SITUATION DU PROBLEME

- La sclérodermie systémique est une maladie qui n'a jamais fait l'objet d'études aux Antilles contrairement aux autres connectivites comme LEAD, la PR, la sarcoïdose, etc...
- La recherche bibliographique et l'étude de cas que nous avons menées, nous ont permis de souligner quelques points essentiels de la SSc, notamment au niveau de l'évolution de la maladie, de la difficulté thérapeutique et du suivi des patients.
- Après l'analyse de la méthodologie et la comparaison des résultats obtenus par rapport à ceux de la littérature, nous aborderons la prise en charge de la SSc en Martinique.

13.4.2 – ANALYSE DE LA METHODOLOGIE

13.4.2.1 -Les points faibles :

Nos méthodes apparaissent critiquables sur plusieurs points :

- Notre travail est rétrospectif.
- Notre échantillonnage est faible (39 patients).
- Notre travail n'est pas exhaustif : tous les médecins de la Martinique n'ont pas été interrogés et il y a probablement une sous-estimation de la SSc en Martinique.
- Les moyens diagnostiques sont insuffisants dans le cadre de l'atteinte cardio-pulmonaire (KT dans les HTAP, scintigraphie myocardique dans l'atteinte cardiaque) et digestive (manométrie ano-rectale).

13.4.2.2 -Les points forts

- Nous ne nous sommes pas limités à l'étude de dossiers dans le seul service de Médecine Interne, illustrant par-là le caractère pluridisciplinaire du diagnostic et du suivi de la SSc.
- Nos méthodes d'étude nous ont permis de retrouver 39 cas malgré l'utilisation des critères diagnostiques restrictifs de l'ARA (**Tableau III**). Ces critères risquent de faire méconnaître les formes frustes ou débutantes de la SSc. D'après notre étude, l'atteinte proximale n'apparaît souvent qu'après quelques mois d'évolution de la maladie et la stricte application des critères de l'ARA risque de faire méconnaître ces cas. De même, nous pensons qu'en présence d'une sclérodactylie ou d'une nécrose pulpaire associée à une atteinte viscérale œsophagienne ou pulmonaire, on peut considérer que la sclérodermie est systémique, mais les critères actuels ne le permettent pas.

13.4.3- COMPARAISON DE NOS RESULTATS A CEUX DE LA LITTERATURE **TABLEAUX (XV et XVI)**

13.4.3.1 - Sur le plan épidémiologique

- Nos résultats confirment la prédominance féminine dans la SSc. L'âge moyen du diagnostic dans les 2 sexes est plus jeune que celui observé dans la littérature aux alentours de 40 ans, avec un début plus précoce chez la femme noire (14,15,16,34,76,115,156,159,192).

- La survenue de la maladie avant l'âge de 20 ans s'observe dans la littérature comme dans notre étude dans 10 % des cas (4).

- La prévalence de la SSc en Martinique peut très difficilement être calculée à partir de notre étude. En effet, notre travail est rétrospectif, non exhaustif et inclus des malades provenant d'autres DOM (Guyane, Guadeloupe). On peut simplement remarquer à titre indicatif et avec toutes les réserves mentionnées ci-dessus, que les chiffres de prévalence en Martinique seraient autour de 100 cas/million d'habitants). Dans la littérature, les chiffres varient selon les études de 28 à 253 cas/million d'habitants (3).

- La prévalence de la SSc familiale dans notre étude (5 %) est supérieure à celle observée dans les séries de la littérature (1,6 %) (21). Cette différence est retrouvée en Martinique dans d'autres connectivites, notamment dans le LEAD (195). Elle s'explique en partie par l'insularité qui permet un meilleur recueil des données et donc un meilleur recensement des cas familiaux.

- Une association SSc-HTLV1 a été retrouvée dans un cas (cas 35). A notre connaissance, cette association n'a jamais été décrite et semble donc fortuite.

13.4.3.2 -Sur le plan cutané

- La fréquence de l'atteinte cutanée globale dans notre étude est légèrement supérieure à celle observée dans les séries (76,115) ; 100 % contre 91 % et 83 %. Les formes cutanées diffuses sont plus fréquentes (43,5 % contre 29 %) que chez les caucasiens (15). Cette particularité a également été décrite dans la population Afro-Américaine (14,15,16).

- Le syndrome de Raynaud est moins fréquent dans notre étude (82 % contre 95 %), (14,159).

- La prévalence du vitiligo dans notre population est supérieure (18% contre 14%) (76), mais il est mieux visible sur une peau noire.

- Deux de nos patients avaient à la fois une SSc et un psoriasis. L'association semble fortuite.

- Notons enfin que le score de RODNAN (**Annexe 1**) est d'interprétation très subjective. Nous avons constaté dans notre étude que sa variabilité d'appréciation pouvait être de 10 à 15 points entre deux examinateurs. Il paraît donc primordial que l'évaluation de l'atteinte cutanée en utilisant ce score soit toujours pratiquée par le même praticien.

13.4.3.3 -L'atteinte digestive

- La fréquence de l'atteinte digestive dans notre étude (90 %) est à peu près égale à celle observée dans la littérature (14,76,156,159).

- L'atteinte fonctionnelle ano-rectale est moins fréquente dans notre étude, mais nos patients n'ont pas tous bénéficié de manométrie ano-rectale (6 % seulement).

-On a constaté que lorsque l'amaigrissement est supérieur à 10% du poids habituel, ceci est prédictif d'une atteinte digestive grave. Donc chez tout patient atteint de SSc une surveillance régulière du poids est nécessaire.

13.4.3.4 -L'atteinte pulmonaire

13.4.3.4.1- L'HTAP

- Dans la littérature, la prévalence de l'HTAP varie entre 23 et 60 % des patients sclérodermiques (104,105,115).

- Selon notre étude, la prévalence de l'HTAP est de 26 % donc voisine.

- Le pronostic de l'HTAP > 50 mmHg est aussi redoutable dans notre série que dans la population caucasienne. Par contre, lorsque les chiffres de la PAP sont compris entre 35 et 50mm Hg, l'HTAP peut régresser de façon spontanée (cas 17).

- L'association HTAP-CREST syndrome est plus fréquente dans la population caucasienne (72,7% contre 50%) (36), mais les conditions climatiques permettent plus facilement la découverte d'un syndrome de Raynaud.

13.4.3.4.2 -La fibrose pulmonaire

- La prévalence de la fibrose pulmonaire chez les sclérodermiques varie entre 25 et 50 % (117) ; chiffre superposable à celui retrouvé dans notre série (51%).

- L'importance du trouble de la diffusion alvéolo-capillaire est imparfaitement appréciée par la mesure isolée de la DLCO. L'étude du rapport DLCO/ VA aurait été plus adaptée dans nos observations, mais n'est pas fournie dans les résultats des EFR au CHU de Fort de France.

13.4.3.5 -L'atteinte rénale

- Dans notre série, une néphropathie n'est retrouvée que dans 13 % des cas, nous avons observé un seul cas de crise aiguë au cours d'une SSc diffuse. Ces chiffres sont légèrement inférieurs à ceux rapportés dans la littérature (121). Ils s'expliquent en partie par l'effet bénéfique de l'introduction récente des IEC dans la SSc.

13.4.3.6 -L'atteinte cardiaque

- La prévalence de la péricardite est nettement plus élevée dans notre série (31 % contre 7%),

(34,115), et celle de la microangiopathie coronaire est la même entre 7 et 10 %. Toutefois, il est probable que cette dernière localisation soit sous-estimée car nos patients ayant une suspicion d'atteinte cardiaque n'ont pas tous bénéficié d'une scintigraphie myocardique au Thallium.

13.4.3.7 -L'atteinte rhumatologique

- Aucune particularité de manifestation rhumatologique n'apparaît dans notre série.

13.4.3.8 -Sur le plan biologique

- Le syndrome inflammatoire avec augmentation de la VS est moins fréquent chez nos patients (56% contre 70%), (5).

- Les AAN, comme chez les noirs américains, sont plus fréquents dans notre étude (92 % contre 70 et 87 %) (14,34).

- Les anticorps anti-SCL 70 sont plus fréquents dans notre étude (23% contre 15 et 19%) (34, 155) mais ces anticorps sont plus fréquents dans les formes diffuses (14, 15, 16). Le screening de ces anticorps s'est réalisé au CHU de Fort de France qu'à partir de 1998, donc ce pourcentage est encore sous-estimé.

- Les anticorps anti-centromères sont moins fréquents dans notre étude (8 % contre 30%), il est connu que les caucasiens ont plus fréquemment ce type d'anticorps (14,15).

- Les anticorps anti-SSA et anti-SSB sont moins fréquents dans notre étude (15% contre 40%) (34).

- Les anticorps anti-RNP ont été retrouvés de façon égale (5 à 20%), (34). Les anticorps anti-U3 RNP (ou anti-fibrillarine) n'ont pas été recherchés au CHU de Fort de France, mais ils sont plus fréquents dans la SSc des sujets noirs (162).

13.4.3.9 -Sur le plan évolutif et pronostique

- Dans la série de cohorte de SCUSSEL et COLL (153), la survie des patients atteints de SSc est de 97 % et 78 % à 5 ans, et de 89 % et 62 % à 10 ans selon qu'il s'agit d'une forme limitée ou d'une forme diffuse.

- Dans une série suédoise portant sur 249 patients (160), la survie à 5 ans est de 86 % et à 10 ans de 69 %.

- Dans une série américaine au MICHIGAN, la survie à 7 ans est de 72,5% (14).

- Selon notre étude, la survie des patients est de 92,8 % et 75 % à 5 ans et de 95,4 % et 64,7 % à 10 ans selon qu'il s'agit d'une forme limitée ou diffuse.

- les 2 premières séries citées ci-dessus montrent que le taux de survie à 5 ans est comparable alors que la survie à 10 ans est meilleure en Martinique que chez les Caucasiens quelque soit la forme de la sclérodermie.

- Les décès survenus dans notre étude (chapitre 13.3.12) étaient liés dans 75% des cas à l'atteinte cardio-pulmonaire car les moyens thérapeutiques anciens n'étaient pas suffisants ou trop contraignants. Les progrès thérapeutiques réalisés récemment (PGI2, BOSENTAN, SILDENAFIL) permettront d'améliorer le pronostic concernant ces deux atteintes viscérales.

13.4.3.10 -Discussion dans le cadre des sclérodermies systémiques graves (Tableau XIII)

- Nos critères de SSc graves sont répertoriés dans le chapitre 13.1.3.

- En comparant notre série à celle de MEDSGER dans le cadre de l'évolution des SSc graves (120), on a constaté plus d'atteintes pulmonaires (23% contre 16%), cardiaques (20,5% contre 15%), moins d'atteinte cutanée (score de RODNAN>20) (10% contre 24%) mais sous-estimée en raison de l'utilisation récente de ce score, et rénale (2,5% contre 19%).

- Il apparaît que les formes graves sont les SSc diffuses, que les anticorps anti-centromères n'y sont jamais retrouvés, que le CREST syndrome y est plus rare. Ces formes sont évidemment responsables de la majorité des décès. Notons enfin que l'extension d'un vitiligo au niveau thoracique et/ou abdominal, nous a semblé prédictif d'une atteinte cutanée grave (cas 1 et 14).

Tableau XIII:

ETUDE COMPARATIVE DE LA SSc EN MARTINIQUE ENTRE FORMES GRAVES ET AUTRES

	FORMES GRAVES (9)	AUTRES FORMES (30)
Forme diffuse	9 / 9 (100 %)	8 / 30 (26,6 %)
Forme limitée	0 / 9 (0 %)	22 / 30 (73,3 %)
CREST	2 / 9 (22 %)	12 / 30 (40 %)
Anti-SCL 70	2 / 9 (22 %)	8 / 30 (26,6 %)
Anti-centromères	0 / 9 (0 %)	3 / 30 (10 %)
Décès	2 / 9 (22 %)	2 / 30 (6,66 %)

13.4.3.11 –Sclérodermie systémique et grossesse

- Les avortements spontanés et les prématurés sont plus fréquents dans notre étude (40% et 26,6 %) contre (14,3 % et 25 %) dans la série de STEEN et all (163).

- Aucune de ces grossesses n'était planifiée, expliquant probablement cette différence.

13.4.3.12 - Sur le plan thérapeutique

- Concernant les traitements classiques vasodilatateurs et immunosuppresseurs, la comparaison de notre étude va se faire par rapport à la série rétrospective d'ALMODOVAR (115) (**Tableau XIV**).

Tableau XIV

Comparaison thérapeutique entre notre série et celle d'Almodovar (Résultats en %)

AUTEURS REFERENCES DATE NOMBRE DE PATIENTS	NOTRE SERIE 2002 39	ALMODOVAR (115) 2001 96
D-penicillamine	13	24
Corticothérapie	77	51
Inhibiteurs calciques	51	41
IEC	13	15
Ilomédine	18	21
Cyclophosphamide	13	5
Azathioprine	13	24
Plaquenil	21	12

- Dans le cadre d'autogreffe de cellules souches, sur 9 patients atteints de SSc grave, deux ont été greffés. Leur maladie s'est stabilisée après l'autogreffe. Il n'y a pas eu de mortalité liée à la greffe à 1 an. Deux patients ont refusé l'autogreffe de cellules souches, paradoxalement leur SSc est stable. Malgré son grand espoir thérapeutique ; l'autogreffe de cellules souches reste difficile à réaliser chez l'antillais (coût financier, éloignement).

- Malgré les progrès thérapeutiques et physiopathologiques, aucun traitement de fond n'est disponible actuellement. Les recherches immunologiques actuelles semblent prometteuses (40,41,59,61,64,65,67) et permettront peut-être d'apporter certaines réponses.

- Actuellement, on peut considérer l'HTAP comme la cause majeure de décès des patients sclérodermiques. L'utilisation des traitements vasodilatateurs IV ou en aérosols est très contraignante. La gestion quotidienne en Martinique reste particulière (délai d'acheminement, longueur des procédures administratives et douanières) et met en jeu la vie des malades. Le BOSENTAN dont la seule forme galénique est orale suscite un réel espoir, mais le coût du traitement est aussi élevé (30.000 dollars / an aux USA: Données de la pharmacie du CHU de fort de France).

13.4.4 -CONDUITE A TENIR DEVANT UNE SUSPICION DE SSc

- Le dépistage par le médecin généraliste de la SSc en Martinique reste primordial.

- En effet, devant l'apparition d'un épaissement cutané proximal ou des extrémités ou d'un syndrome de raynaud ou d'une sclérodactylie chez une femme surtout, il faut pratiquer en première intention :

13.4.4.1-Une évaluation clinique :

- Confirmer le syndrome de raynaud et la sclérodactylie, rechercher un aspect de peau fine avec ou sans effacement des rides.

- Rechercher une nécrose pulpaire, une limitation de l'ouverture buccale.

- Rechercher un vitiligo qui est bien visible sur une peau noire.

- Rechercher des anomalies digestives à type de brûlures retro-sternales, de pyrosis, de dysphagie ou d'un RGO, d'un trouble fonctionnel intestinal.

- Rechercher l'existence ou non d'une dyspnée, d'anomalies à l'auscultation des bases pulmonaires.

- Rechercher l'existence ou non d'arthralgies, de calcifications sous la peau parfois palpables à l'examen clinique, de télangiectasies.

- Eliminer une lèpre lépromateuse, qui donne un aspect de sclérodémie oedémateuse (la lèpre existe toujours aux Antilles).

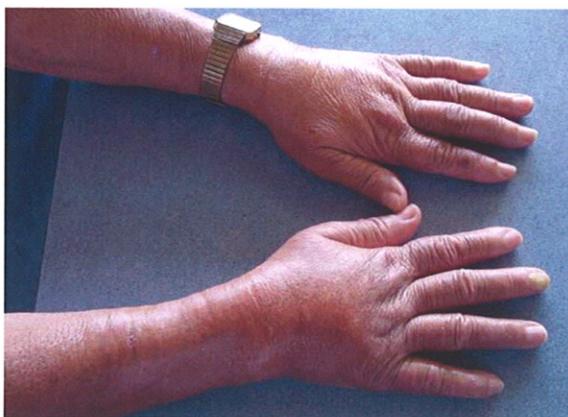


FIGURE 11 : lèpre lépromateuse

13.4.4.2 - Une évaluation paraclinique :

- Biologie : rechercher un syndrome inflammatoire (VS, CRP), EPP à la recherche d'une hypergammaglobulinémie et surtout bilan immunologique avec dosage de trois auto-anticorps essentiels (AAN, anti-SCL70, anti-centromères).

- Pratiquer une radiographie pulmonaire à la recherche d'un syndrome interstitiel des bases.

- Après cette première batterie d'examen, il faut confier le malade à un spécialiste, où des examens plus poussés seront réalisés (manométrie œsophagienne, FOGD, scanner thoracique en coupe millimétriques, EFR, échocardiographie avec KT droit, scintigraphie myocardique au thallium). Enfin, nous insisterons sur la nécessité de réaliser plus fréquemment des manométries ano-rectales car cet

examen n'est pratiquement pas pratiqué en Martinique dans le bilan d'une SSc, alors qu'il s'avère vraiment indispensable.

- D'autre part, une fois le diagnostic posé, et en dehors des périodes d'hospitalisation, trois paramètres nous semblent indispensables pour le suivi ambulatoire des malades ; le calcul du score cutané de RODNAN, du score HAQ et la surveillance régulière du poids.

- Avec une telle approche de la maladie, nous pensons dépister beaucoup plus de cas de SSc en Martinique et obtenir une meilleure prise en charge.

Tableau XIII : COMPARAISON DE NOTRE ETUDE A 5 SERIES DE LA LITTERATURE (Résultats en %)

AUTEURS	NOTRE SERIE LALLY et Coll.		ALMODOVAR		LAING ET GILLEPSIE		KNEZYNSKI		JACOBSON et HALBERG	
	REFERENCE	DATE	76	115	14	155	2001	1998	1998	1998
NOMBRE DE PATIENTS		32/7	67/24	85/11	514		75/28	278/66		
Nombre de F/H					Noires	Caucasiennes				
Syndrome de Raynaud	82	65	65	65	82,1	93,14	65		83	
Sclérodactylie	90	31	?	?	?	?	?		100	
Forme cutanée limitée	56,5	67	54	54	49,6	24,9	?		66	
Forme cutanée diffuse	43,5	23	29	29	54,4	21,4	?		34	
Age du début(ans)	40	45,6	51+/-16	51+/-16	44,5	51,5	45,3		52	
Atteinte digestive haute	90	87	60	60	30,8	36,8	78		?	
Atteinte colique	13	13	?	?	?	?	?		?	
Incontinence rectale	5	2	?	?	?	?	?		?	
HTAP	26	22	23	23	15,4	5,3	?		24	
Fibrose pulmonaire	51	42	24	24	24,8	22,7	?		26	
Atteinte rénale	13	15	7	7	15,4	9	?		?	
Péricardite	31	1	7	7	9,4	3,5	?		?	
Arthrite périphérique	38	34	38	38	18	23	54		?	
CREST	36	23	?	?	?	?	43		?	
Syndrome de chevauchement	15	?	17	17	?	?	16		?	
A.A.N	92	?	87	87	93,2	91,3	76		?	
Anticorps Anti-SCL 70	26	?	19	19	18,4	18,6	22		?	
Anticorps Anticentromères	10	?	?	?	14,1	35,4	37		?	
Taux de survie à 5 ans	92	77	?	?	72,5	77,6	?		?	
Taux de survie à 10 ans	90	64	?	?	?	?	?		?	
Décès	10	19	25	25	?	?	?		26	

14. CONCLUSION

- L'étude de 39 cas de SSc nous a permis de préciser certains caractères particuliers de cette maladie aux Antilles :

- Age de survenue plus précoce.
- Plus grande fréquence des formes diffuses qui correspondent essentiellement aux formes graves de SSc.
- Plus grande fréquence de la positivité des anticorps anti-SCL70.
- Evolution péjorative des grossesses.

- Ces données sont comparables à celles rapportées dans d'autres populations afro-américaines comparativement aux caucasiens.

- En revanche, la survie dans notre série apparaît meilleure que dans d'autres publications concernant des afro-américains mais aussi des caucasiens. Elle est probablement la conséquence d'un meilleur accès aux soins pour une maladie où la prise en charge est particulièrement complexe.

- En effet, aucun traitement de fond n'a fait la preuve objective de son efficacité, la D-penicillamine considérée pendant longtemps comme le traitement de la sclérodermie s'est révélée inefficace après l'étude «fortes doses contre faibles doses». L'autogreffe de cellules souches peut apporter un espoir pour les formes au pronostic le plus sombre. C'est donc par le biais des traitements symptomatiques que le pronostic de la SSc s'est amélioré et c'est dans cette voie que l'on peut entrevoir des avancées substantielles.

15.LES ANNEXES

Annexe N°1 : Score cutané de RODNAN(74)

0 : pas d'atteinte

1 : léger épaissement

2 : épaissement modéré

3 : épaissement sévère.

	Droit				Gauche			
Doigts	0	1	2	3	0	1	2	3
Mains	0	1	2	3	0	1	2	3
Avant-bras	0	1	2	3	0	1	2	3
Bras	0	1	2	3	0	1	2	3
Face			0	1			2	3
Thorax antérieur	0	1	2	3	0	1	2	3
Abdomen	0	1	2	3	0	1	2	3
Hanches	0	1	2	3	0	1	2	3
Jambes	0	1	2	3	0	1	2	3
Pieds	0	1	2	3	0	1	2	3
Ouverture buccale								
-interincisive	0	1	2	3	0	1	2	3
-interlabiale	0	1	2	3	0	1	2	3

Annexe N°2(139) :

Score HAQ (modifié pour la sclérodermie)

Questionnaire à remplir par le patient lui-même (cocher une seule croix par question).

Demander au patient :	Sans aucune difficulté	avec une légère difficulté	avec une grande difficulté	incapable
1- de vous habiller tout (e) seul (e) y compris de lacer vos chaussures et d'attacher vos boutons?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2- de vous laver la tête tout (e) seul (e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3- de vous lever d'une chaise de 40cm ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4- de vous coucher et de vous lever tout(e) seul(e) de votre lit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5- de couper vous-même votre viande ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6- de porter à vos lèvres une tasse ou un verre rempli à ras bord ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7- d'ouvrir une «brique» de lait en carton ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8- de marcher dehors en terrain plat ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9- de monter 5 marches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10- de vous laver et vous essuyer de la tête aux pieds ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11- de prendre un bain dans une baignoire ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12- de vous asseoir et de vous relever du siège des toilettes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13- d'attraper juste au-dessus de votre tête un poids de 2,5kg e de la mettre plus bas ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14- de vous pencher et d'attraper vos affaires sur le sol ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15- d'ouvrir les portes de vos voitures ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16- d'ouvrir des pots qui ont déjà été ouverts ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 17- d'ouvrir et de fermer les robinets ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18- de vous promener et de faire des courses ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19- de rentrer et de sortir une voiture ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20- de passer l'aspirateur et de jardiner ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Cotation : les capacités sont côtées comme suit :

- sans aucune difficulté : 0
- avec une légère difficulté : 1
- avec une grande difficulté : 2
- incapable : 3

En l'absence de réponse à un item, cet item n'est pas comptabilisé.

L'index d'invalidité est la somme des scores obtenus pour chaque item, divisée par le nombre d'items auxquels a répondu le patient.

Minimum : 0

Maximum : 3.

Annexe 3

FICHE D'EXPLOITATION DES DOSSIERS DE LA THESE

NOM et PRENOM.....

AGE.....

Département.....

Service d'hospitalisation..... Médecin consultant.....

Antécédents

Date du diagnostic de la SSc :

ASPECT CLINIQUE

- Syndrome de Raynaud	OUI	NON
- Sclérodactylie	OUI	NON
- Nécrose pulpaire	OUI	NON
- Télangiectasie	OUI	NON
- Vitiligo	OUI	NON
- Ouverture buccale	OUI	NON
- Calcinose Sc	OUI	NON
-Forme cutanée	limitée	diffuse

SCORE

Score de RODNAN =

Score HAQ (index de qualité de vie) =

SIEGE DE LA SCLEROSE :

SIGNE D'ACCOMPAGNEMENT :

Amaigrissement

Anorexie

Pyrosis

RGO

Dysphagie

trouble
de la motilité
gastrique

Toux

Dyspnée et stade

Auscultation
Cardio-pulmonaire

Douleur thoracique

Forme fam

Douleur musculaire

Douleur articulaire et siège

Epanchement articulaire et siège

Syndrome de chevauchement

BILAN PARACLINIQUE

NFS :

VS :

CRP :

Electrophorèse des protides sériques :

CPK :

Aldolase :

LDH:

Créatinine :

Protéinurie des 24H :

Anticorps antinucléaires (AAN) :

anti-centromères :

Anti-SCL70 :

DNA natif :

anti-SSA :

anti-SSB :

anti-SM :

anti-RNP:

Anticorps anti-phospholipides :

Facteurs rhumatoïdes :

Latex-waaler –rose :

Capillaroscopie :

ECG :

Radiographie pulmonaire :

GDS :

EFR avec DLCO :

Scanner thoracique :

Echographie cardiaque avec ou sans cathétérisme droit :

FEV
Myocardite
HTAP

Scintigraphie myocardique au Thallium :

TRAITEMENTS :

Corticothérapie

Traitements immuno-supresseurs

IEC

Autogreffe de cellules souches

Autres

Effets iatrogènes

RECU EVOLUTIF :

DECES :

16. BIBLIOGRAPHIE

1. LEROY EC, BLACK C, FLEISCHMAJER R ET COLL. Scleroderma (systemic sclerosis). Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*, 1988, 15 : 202- 205.
2. CLEMENTS P J, HURWITZ EL, WONG WK et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome, in systemic sclerosis : high-dose versus low-dose penicillamine trial. *Arthritis Rheum* ,2000 ,43(11) :2445-54.
3. MEDSGER TA, MASI AT. The epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med*,1971,74: 714-721.
4. CASSIDY JT, SULLIVAN DB, DABICH L ET coll. Scleroderma in children. *Arthritis Rheum* , 1977 ,20 (suppl) : 351-354.
5. TUFFANELLI DL, WINKELMANN RK. Systemic scleroderma :A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol*, 1961, 84 : 359-364
6. SILMAN A, JANNINI S, SYMMONS D ET coll. An epidemiological study of scleroderma in the west midlands. *J Rheumatol*, 1988, 27 : 286-290.
7. GEIRSSON AJ, STEINSSON K, GUTHMUNDSSON S ET coll. Systemic sclerosis in Iceland : a nationwide epidemiological study. *Ann Rheum Dis*, 1994,53:502-505.
8. BLACK CM, WELSH KI, MADDISON PJ ET coll. HLA Antigen in scleroderma. In : CM BLACK, AR MYERS. Systemic sclerosis(scleroderma). New York, Gower,1985 :84-103.
9. HOCHBERG MC, LOPEZ-ACUNA D, GITTELSON AM. Mortality from systemic sclerosis(scleroderma) in the United States,1969-1977. In : CM BLACK, AR Myers. Systemic sclerosis (scleroderma). New York,Gower,1985.
10. STEEN V, BRODEUR M, MEDSGER TA. Survival studies in systemic sclerosis :dermographic features (Abstr). *Arthritis Rheum*,1997,40 :S124.
11. STEEN V, BRODEUR M, MEDSGER TA. Severe organ involvement in diffuse scleroderma occurs early in disease (Abstr). *Arthritis Rheum*,1997,40 :S124.
12. AKESSON A, SCHEJA A, HESSELSTRAND R. Mortality and causes of death in systemic sclerosis (Abstr). *Arthritis Rheum*, 1997,40 :S100.
13. ARNETT FC , HOWARD RF, TAN F ET coll. Increased prevalence of systemic sclerosis in a native American tribe in Oklahoma : association with an Amerindian HLA haplotype. *Arthritis Rheum*, 1996, 39 :1362-1370.
14. LAING TJ, GILLEPSIE BW, TOTH MB ET coll. Racial difference in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum*, 1997,40:734-742.

15. REVEILLE JD, FISCHBACH M, MC. NEARNEY T. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups : a comparaisn of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Arthritis Rheum* 2001 ; 30(5) :332-46 .
16. REVEILLE JD, DURBAN E, GOLDSTEIN R ET coll. Racial differences in the frequencies of scleroderma-related antibodies. *Arthritis Rheum*,1992, 35 :216-218.
17. MAJSKY A, KOBIKOVA M, STAVA Z. HLA and systemic scleroderma. *Tissue Antigens*, 1979, 14 : 359-360.
18. BRIGGS D, STEPHENS C, VAUGHAN R ET coll. A molecular and serological analysis of the major histocompatibility complex and complement component C4 in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 1993, 36: 943-954.
19. MEDSGER TA. Epidemiology of progressive systemic sclerosis. In : C Black, AR Myers. *Systemic sclerosis (scleroderma)*. New York, Gower, 1985,53-69.
20. FEGHALI CA, WRIGHT TM. Epidemiologic and clinical study of twins with scleroderma (Abstr). *Arthritis Rheum*, 1995,38 : S308.
21. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum* 2001,44(6) : 1359-62.
22. KOEGER AC, LANG T, ALCAIX D et coll. Silica-associated connective tissue disease. A study of 24 cases. *Medicine (Baltimore)*,1995, 74 :221-237.
23. E. DIOT, V. LESIRE, J.L. GUILMOT, M.D. METZGER ET coll. Sclérodermie et maladie professionnelle : Enquête prospective cas-témoins. *Rev Méd Interne* 2001, vol.22(Suppl.1) : 69s.
24. CREPY M.N, CONSO F. Sclérodermie et facteurs professionnels. *Arch. Mal. Prof.*, 1994. 55:111-118.
25. BLACK KA, ZILKO PJ, DAWKINS RL ET coll. Cancer in connective tissue disease. *Arthritis Rheum*, 1982, 25 : 1130.
26. ROUMM AD, MEDSGER TA. Cancer and systemic sclerosis . An epidemiological study. *Arthritis Rheum*, 1985, 28 : 1336-1340.
27. ALBOTT JH, BARROCAS M. Progressive systemic sclerosis (PSS) and malignancy, pulmonary and non pulmonary. *Medicine (Baltimore)*, 1979, 58 : 182.
28. LEE P, ALDERDICE C, WILKINSON S ET coll. Malignancy in progressive systemic sclerosis, association with breast carcinoma (letter). *J Rheumatol*, 1983, 10 : 665.
29. VIGNON-PENNAMEN MD, JANVIER M, WALLACH D. Sclérodermie systémique et lymphome malin ganglionnaire. *Ann Dermatol Venereol*, 1983, 110: 779.
30. SEGEL MC, CAMPBEL WL, MEDSGER TA. Systemic sclerosis (scleroderma) and oesophageal adenocarcinoma. Is increased patient screening necessary. *Gastroenterology*, 1985, 89 : 485.
31. MEDSGER TA. Systemic sclerosis and malignancy. Are they related ? *J Rheumatol*, 1985,12 : 1041.

32. MASI AT, MEDSGER TA, RODNAN GP ET coll. Methods and preliminary results of the scleroderma criteria cooperative study of the American Rheumatism Association. *Clin Rheum Dis*, 1979, 5 : 27.
33. MASI AT, RODNAN GP , MEDSGER TA ET coll. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*, 1980, 23 : 581.
34. B FAUTREL, A. AESCHLIMANN, BOURGEOIS-DROIN, P. BOURGEOIS. *Sclérodermies. Maladies et Syndromes systémiques*, 4ème Edition. PARIS : MARCEL-FRANCIS KAHN, ANDRE-PAUL PELTIER, OLIVIER MEYER, JEAN-CHARLES PIETTE, 2000, 12, 1459 :469-521.
35. LEROY EC, BLACK C, FLEICHAMAJER R ET coll. Scleroderma (systemic sclerosis). Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*, 1988,15 : 202-215.
36. D. LAUNAY , E. HACHULLA, P.Y. HATRON. Dépistage de l'HTAP au cours de la sclérodermie systémique. *Rev Med Interne*,2001, 22 :819-29.
37. SACHSENBERG-STUDER EM, PRINS C, SARAT JH ET coll. Raynaud's phenomenon, anticentromere antibodies, and digital necrosis without sclerodactyly : an entity independent of scleroderma ?. *J Am Acad Dermatol*, 2000 ;43(4) :631-4.
38. PETERSON LS, NELSON AM, SU WPD. Classification of morphea. *Mayo Clin Proc*, 1995, 70 : 1068-1076.
39. PERLISH JS, LEMLICH G, FLEISCHMAJER R. Identification of collagen in sclerodermal skin. *J Invest Dermatol*, 1988, 90 : 48-54.
40. GABRIELLI, S. SVEGLIATI, R. CANCELLO . The RAS oncogene network, reactive oxygen species and fibrotic stage of scleroderma. *Eular Congrès,Stockholm 2002* (<http://www.inflaminfo.net/index1.php3>).
41. OTYLIA KB, OLIVER D, MICHEL N. Evidence of 5-Lipoxygenase Over expression in the Skin of patients with Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum*, Vol.44 , No.8, August 2001, pp 1855-1864.
42. CAMPBELL PM, LEROY EC. Pathogenesis of systemic sclerosis : a vascular hypothesis. *Semin Arthritis Rheum*, 1975, 4: 351-368.
43. BELCH JJ. Raynaud's phenomenon : its relevance to scleroderma. *Ann Rheum Dis*, 1991, 50: 839-845.
44. RODNAN GP, MYEROWITZ RL, JUSTH GO. Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis and raynaud phenomenon. *Medicine* ; 1980, 59 : 393-408.
45. FERRARINI M, STEEN V, MEDSGER TA ET coll. Function and phenotypic analysis of T lymphocytes cloned from the skin of patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol*, 1990,79 :346-352.
46. KAHARI VM, SANDBERG M, KALIMO H ET coll. Identification of fibroblasts responsible for increased collagen production in localized scleroderma by in situ hybridisation. *J Invest Dermatol*, 1988, 90 :664-670.
47. ROUMM AD, WHITESIDE TL, MEDSGER TA Jr ET coll. Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis : quantification, sub typing and clinical correlation. *Arthritis Rheum*, 1984, 27 : 645-653.

48. HOLOCOMBE RF, BAETHGE BA , WOLF RE ET coll. Natural killer cells and gamma-delta T cells in scleroderma : relationship to disease duration and anti-Scl antibodies. *Ann Rheum Dis*, 1995, 54 : 69-72.
49. FLEISCHMAJER R, PERLISH JS, REEVES JRT. Cellular infiltrates in scleroderma skin. *Arthritis Rheum*, 1977, 20 : 975-984.
50. WHITE B. Pathogenesis : immune aspects. In : PJ Clements, DE Furst. *Systemic sclerosis*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996 : 229-250.
51. BRIGGS D, STEPHENS C, VAUGHAN R ET coll. A molecular and serological analysis of the major histocompatibility complex and complement component C4 in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 1993,36 :943-954.
52. MIMORI T, AKIZUKI M, YAMAGATA H ET coll. Characterisation of a high molecular weight acidic nuclear protein recognised by auto antibodies in sera from patients with polymyositis scleroderma overlap. *J Clin Invest*, 1981, 68 : 611.
53. TAN EM. Antinuclear antibodies : diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol* , 1989, 44 :93-151.
54. KUWANA M, MEDSGER TA JR, WRIGHT TM. T and B cell collaboration in essential for the auto antibody reponse to DNA topoisomerase I in systemic sclerosis. *J Immunol*,1995, 155: 2703-2714.
55. NELSON JL, FURST DE, MALONEY S ET coll. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet*, 1998, 351 : 559-562.
56. NELSON JL. Maternal-foetal and autoimmune disease. *Arthritis Rheum*, 1996, 39 :191-194.
57. BIANCHI DW, ZICKWOLF GK, WEIL GJ ET coll. Male foetal progenitor cells persist in maternal blood as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93 : 705-708.
58. ARLETT CM, WELSH KI, BLACK CM, JIMENEZ SA. Foetal-maternal HLA compatibility in class II but not class I confers susceptibility to systemic sclerosis (Abstr). *Arthritis Rheum*, 1997, 40 :S199.
59. KIRBY L. JOHNSON, J. LEE NELSON, DANIEL E. FURST ET coll. Foetal cell microchimerism in tissue from multiple sites in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2001, 44 :1848-1854.
60. MALONEY S, SMITH A, FIRST DE ET coll. Microchimerism of maternal origin persists into adult life. *J Clin Invest*, 1999, 104 : 41-47.
61. ARLETT CM, COX LA, JIMENEZ SA. Detection of cellular microchimerism of male or female origin in systemic sclerosis patients by polymerase chain reaction analysis of HLA-Cw antigens. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(5) :1062-7.
62. REITAMO S, REMITZ A, VARGA J ET coll. Demonstration of interleukin 8 and auto antibodies to interleukin 8 in the serum of patients with systemic sclerosis and related disorders. *Arch Dermatol*, 1993, 129 :189-193.
63. TAKEMURA H, SUZUKI H, YOSHIKAZI K ET coll. Anti-interleukin 6 auto antibodies in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*, 1992 , 35 : 940-943.

64. MARIA GALINDO, BEGONA SANTIAGO, MIGUEL RIVERO ET coll. Chemokine expression by systemic sclerosis fibroblasts. *Arthritis Rheum*, 2001, 44 (6) : 1382-1386.
65. D. EMILIE, K. BALABANIAN, P. GALANAUD, G. SIMONNEAU, M. HUMBERT. L'HTAP primitive : une vascularite mediée par la chimiokine fractalkine. *Rev Med interne*, 2001, 22 (1) :70S.
66. DEBRA D. WALLIS , FILEMON K. TAN , CAY M. KIELTY ET coll. Abnormalities in fibrillin 1-containing micro fibrils in dermatol fibroblast cultures from patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2001, 44 (8) :1855-1864.
67. MARASINI B, CASARI S, BESTETTI A, MAIOLI C et al. Homocysteine concentration in primary and systemic sclerosis associated raynaud's phenomenon. *J Rheumatol*. 2000 Nov, 27 (11) :2621-3.
68. LA MONTAGNA G, BARUFFO A, BUONO G, VALENTINI G. Dehydroepiandrosterone sulphate serum levels in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 jan-feb, 19 (1) :21-6.
69. MARICQ HR, WEINRICH MC, KEIL JE et coll. Prevalence of raynaud phenomenon in the general population. *J Chronic Dis*, 1986, 39 : 423.
70. PRIOLLET P, VAYSSAIRAT M, HOUSSET E ET coll. How to classify raynaud's phenomenon. Long term follow-up study of 73 cases. *Am J Med*, 1987, 63: 494.
71. MARICQ HR, LEROY EC, D'ANGELO WA ET coll. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum*, 1980, 23 : 183.
72. VAYSSAIRAT M, HOUSSET E. Place de la capillaroscopie dans les acrosyndromes. *Rev Prat(Paris)*, 1980, 30 :1943.
73. GRASSI W, MEDICO PD, IZZO F, CERVINI C. Micro vascular involvement in systemic sclerosis : capillaroscopic findings. *Semin Arthritis Rheum*, 2001, 30 (6) :397-402.
74. STEEN VD, MEDSGER TA JR. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(12): 2828-35.
75. WINTERBAUER RH. Multiple telangiectasia, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly and subcutaneous calcinosis. A syndrome mimicking hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Johns Hop Hosp bull*, 1964, 114 : 361.
76. LALLY EV, JIMENEZ SA, KAPLAN SR. Progressive systemic sclerosis : mode of presentation, rapidly progressive disease course, and mortality based on an analysis of 91 patients. *Semin Arthritis Rheum*, 1988, 18:1.
77. ROCCO VK, HURD ER. Scleroderma and scleroderma- like disorders. *Semin Arthritis Rheum*, 1986, 16 : 22-69.
78. ABU-SHAKRA M, GUILLEMIN F, LEE P. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*, 1994, 24 : 29-39.
79. SJOGREN R. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum*, 1994, 37: 1265-1282.
80. SJOGREN RW. Gastrointestinal features of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*, 1996, 8 : 569-575.

81. CHENG Ng S, CLEMENTS PJ, BERQUIST WE ET coll. Central venous hyper alimentation in 15 patients with severe scleroderma bowel disease. *Arthritis Rheum*, 1988, 32 : 212.
82. KAYE SA, SIRAJ OH, AGNEW J ET coll. Detection of early a symptomatic oesophageal dysfunction in systemic sclerosis using a new scintigraphic grading method. *J Rheumatol*, 1996, 23 : 297-301.
83. ORRINGER MB, DABICH L, ZARAFONETIS CJD ET coll. Gastro-oesophageal reflux in oesophageal scleroderma : diagnosis and implications. *Ann Thorac Surg*, 1976, 21 : 601.
84. YAZAWA N, FUJIMOTO M, KIKUCHI K ET coll. High seroprevalence of helicobacter pylori infection in patients with systemic sclerosis. Association with oesophageal involvement. *J Rheumatol*, 1998, 25 :650-653.
85. KAHAN A, BOUR B, COUTURIER D ET coll. Nifedipine and oesophageal dysfunction in progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 1985, 28: 490.
86. WEGENER M, ADAMEK RJ, WEDMANN ET coll. Gastrointestinal transit through esophagus, stomach, small and large intestine in patients with progressive systemic sclerosis. *Dig Dis Sci*, 1994, 39 : 2209-2215.
87. MARGUERIE C, KAYE S, VYSE T ET coll. Case report : malabsorption caused by cellac disease in patients who have scleroderma. *Br J Rheumatol*, 1995, 34 : 858-881.
88. STAFFORD-BRADY FJ, KAHN HJ, ROSS TM ET coll. Advanced scleroderma bowel : complications and management. *J Rheumatol*, 1988, 15 :869.
89. QUIROZ ES, FLANNERY MT, MARTINEZ EJ ET coll. Pneumatosis cystoids intestinalis in progressive systemic sclerosis : a case report and literature review. *Am J Med Sci*, 1995, 310 : 252-255.
90. T. PONGE, C. AGARD, J.H. BARRIER ET coll. Sclérodermie : étude de la prévalence des atteintes fonctionnelles anorectales par un interrogatoire standardisé. *Rev Méd Interne*, 2001, 22(Suppl4) : 435s.
91. LARGIER R. Les atteintes hépatiques au cours de la sclérodermie. Thèse Méd, Paris, 1974.
92. HIRAKATA M, AKIZUKI M, MIYACHI K ET coll. Coexistence of CREST syndrome and primary biliary cirrhosis. Serological studies of two cases. *J Rheumatol*, 1988, 15 : 1116.
93. CRYSTAL RG, FULMER JD, ROBERTS WC ET coll. Idiopathic pulmonary fibrosis, clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic and biochemical aspects. *Ann Intern Med* , 1986, 85:769.
94. EDELSON JD, HYLAND RH, RAMSDEN M ET coll. Lung inflammation in scleroderma. Clinical radiographic, physiologic and cytopathological features. *J Rheumatol*, 1985, 12 :957.
95. YOUSEM SA. The pulmonary pathologic manifestations of the CREST syndrome ? *Hum Pathol*, 1990, 21 : 467-474.
96. MANOUSSAKIS MN, CONSTANTOPOULOS SH, GHARAVI AE ET coll. Pulmonary involvement in systemic sclerosis. Association with anti-SCL 70 antibodies and digital pitting . *Chest*, 1987, 92 : 509.
97. OWENS GR, FINO GJ, HERBERT DL ET coll. Pulmonary function in progressive systemic sclerosis. *Chest*, 1983, 84 : 546.

98. RUEL M, DOURNON E. La maladie de Lyme. *Ann Méd Interne*, 1988, 139 :555.
99. STEEN VD. Scleroderma and pregnancy. *Dis Clin North Am*, 1997, 23 : 133-147.
100. DIAZ-PEREZ JLF, CONNOLLY SM, WINKELMANN RK. Disabling pan sclerotic morphea of children. *Arch Dermatol*, 1980, 116 : 169-173.
101. STYLIANOS E, ORFANOS, EKATERINI P, NICOLAS S ET coll. Pulmonary capillary endothelial dysfunction in early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(4) : 902-911.
102. MARIE I, LEVESQUE H, HATRON PY ET coll. Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique. Partie II. Hypertension artérielle pulmonaire isolée, cancer broncho-pulmonaire, hémorragie alvéolaire. *Rev Med Interne*, 1999, 20 :1017-27.
103. BATTLE RW, DAVITT MA, COOPER SM ET coll. Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest*, 1996, 110 :1515-9.
104. KOH ET, GLADMAN DD, ABU-SAKRA M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis : an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol*, 1996, 35:989-93.
105. ALTMAN RD, MEDSGER TA JR, BLOCH DA ET coll. Predictors of survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 1991, 34 :403-13.
106. PARENT-WOILLEZ K, HACHULLA E, BAUTERS C ET coll. L'HTAP primitive : une complication rare mais souvent mortelle du CREST syndrome. *Rev Méd Interne*, 1997, 18 :109-13.
107. STUPI AM, STEEN VD, OWENS GR, MEDSGER TA ET coll. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome. *Arthritis Rheum*, 1986, 29 :515-24.
108. STEEN VD, NOREEN FERTIG, MEDSGER TA. Pulmonary hypertension in scleroderma patients with centromeres and nucleolus patterns on their ANA. ARHP 36 Th annual scientific meeting, San Francisco, Nov 2001, Poster session :scleroderma-lung involvement, Board number :176.
109. HARRIS EN. The second international anticardiolipin standardization workshop/ The Kingston antiphospholipid antibodies study group. *Am J Clin Pathol*, 1990, 94 :476-84.
110. STEEN VD, POWELL DL, MEDSGER TA. Clinical correlation and prognosis based on serum auto antibodies in patients with systemic sclerosis . *Arthritis Rheum*, 1988, 31 : 196-203.
111. KARMOCHKINE M, CACOUB P, DORENT R ET coll. High prevalence of antiphospholipid antibodies in precapillary pulmonary hypertension. *J Rheumatol*, 1996,23 :286-90.
112. PIERANGELI SS, GOLDEN-STANDFIELD M, LIU X ET coll. Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid syndrome patients activate endothelial cells in vitro or in vivo. *Circulation*, 1999, 99 : 1997-2002.
113. MORELLI S, FERRI C, POLETTINI E ET coll. Plasma endothelin-1 levels ,pulmonary hypertension, and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Am J Med*, 1995, 99: 255-260.
114. CURRIE PJ, SEWARD JB, CHAN KL ET coll. Continuous-wave Doppler determination of right ventricular pressure : a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol*, 1985, 6 :750-6.

- 115.E. HACHULLA. Maladies systémiques, entendu et noté. CONGRES ACR 2001(nov). San Francisco. Rev Med Interne,2002, 23 :243-56.
- 116.MAC CARTY DS, BARAGAR FD, DHINDRA S ET coll. The lungs in systemic sclerosis : A review and new information. Semin Arthritis Rheum, 1988, 17 : 271.
- 117.REMY-JARDIN M, REMY J, WALLAERT B ET coll. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis : sequential evaluation with CT, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage. Radiology, 1993, 188 :499-506.
- 118.QUANJER PH, TAMMELING GJ, COTES JE ET coll. Standardization of the measurements of transfer factor(diffusing capacity). Report working party standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European society. Eur Respir J 1993, 16(suppl) : 5-40.
- 119.ASANO Y, IHN H, YAMANE K ET coll. Clinical significance of surfactant protein D as a serum marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum, 2001, 44(6): 1363-1369.
- 120.STEEN V, MEDSGER TA Jr. Severe organ involvements in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis Rheum, 2000, 43(11) : 2437-44.
- 121.STEEN VD. Epidemiology of systemic sclerosis. Rheum Dis Clin North Am, 1990, 16 :641-654.
- 122.STEEN VD. Scleroderma renal crisis. Rheum Dis Clin North Am, 1996, 22 :861-878.
- 123.GONZALEZ EA, SCHMULBACH E, BASTANI B. Scleroderma renal crisis with minimal skin involvement and no serologic evidence of systemic sclerosis. Am j kidney Dis, 1994, 23 :317-319.
- 124.MOLINA JF, ANAYA J, CARRERA GE. Systemic sclerosis sine scleroderma : An unusual presentation in scleroderma renal crisis. J Rheumatol, 1995, 22:557-560.
- 125.STEEN VD. Organ involvement : Renal. In : PJ Clements, DE Furst. Systemic Sclerosis. Baltimore, Williams Wilkins, 1996 :425-439.
126. STEEN VD, MEDSGER TA. Long-Term outcomes of scleroderma renal crisis. Ann Intern Med 2000, Oct 17, 133(8) :600-603.
127. RICHET G, MOUGENOT B, ROLAND J. Atteintes rénales des sclérodermies. Ann Med Intern, 1984, 135 :594.
128. OSMAN HAKAN GUNDUZ, NOREEN FERTIG, MARY LUCAS ET coll. Systemic sclerosis with renal crisis and pulmonary hypertension. Arthritis Rheum, 2001, 44(7) : 1663-1666.
129. KANEA, KANE A, BA SA. Manifestations cardio-vasculaires au cours de la sclérodermie systémique. Presse Med, 1997, 26 :796-800.
130. CLEMENTS PJ, LACHENBRUCH PA, FURST DE ET coll. Cardiac score ; a semi quantitative measure of cardiac involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. Arthritis Rheum,1991, 34 :1371-1380.
- 131.KAHAN A, AMOR B, MENKES CJ. Physiopathologie de la myocardiopathie sclérodermique. Presse Med, 1988, 17 :2269.

132. DUBOC D, KAHAN A, MAZIERE B ET coll. The effect of nifedipine on myocardial perfusion and metabolism in systemic sclerosis. A positron emission tomography study. *Arthritis Rheum*, 1991, 34 :198-203.
133. M.L. CONFORTI, P. BERNARDO, A. DEL ROSSO. Non invasive characterization of myocardial micro vascular disease by single-photon emission computed tomography (SPECT) in systemic sclerosis. *Eular Congress*, Jun 2002, Stockholm.
134. BYERS RJ, MARSHALL DAS, FREEMONT AJ. Pericardial involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 1997, 56: 393-394.
135. GOWDA RM, KHAN IA, SACCHI TJ ET coll. Scleroderma pericardial disease presented with a large pericardial effusion—a case report. *Angiology*, 2001, 52(1) :59-62.
136. STEEN VD, MEDSGER TA. The palpable tendon friction rub, an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 1997, 40:1146-1151.
137. HORWITZ HM, DI BENEDITTO JD, ALLEGRA SR ET coll. Scleroderma amyloidosis and extensor tendon rupture; *Arthritis Rheum*, 1982, 25 :1141.
138. LAGANA A, CANOSO JJ. Subcutaneous bursitis in scleroderma. *J Rheumatol*, 1992, 19:1586-1590.
139. FAM AG, PRITZKER KR. Acute calcific per arthritis in scleroderma. *J Rheumatol*, 1992, 19 : 1580-1585.
140. SAVY JM, KHAN MF. Coxites au cours des sclérodermies systémiques. *Rhumatologie*, 1988, 40 :235.
141. MARTINEZ-CORDERO E. A vascular necrosis of bone in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*, 1992, 11 :443-444.
142. MEDSGER TA. Progressive systemic sclerosis : skeletal muscle involvement. *Clin Rheum Dis*, 1979, 1 :103.
143. OLSEN NJ, KING LE, PARK JH. Muscle abnormalities in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*, 1996, 22 : 783-796.
144. KAHL LE, MEDSGER TA, KLEIN I. Prospective evaluation of thyroid function in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 1986, 13 : 103.
145. BALAFREJ M, KAHN MF, VIGNERON AM et coll. Acrosclérose, sd de gougerot-sjogren, myxœdème et anticorps antacentromères. Trois cas de cette association. *Ann Med Interne*, 1987, 138: 185.
146. FARRELL DA, MEDSGER TA Jr ET coll. Trigeminal neuropathy in progressive systemic sclerosis. *Am J Med*, 1982, 73 :57.
147. HIETAHARJU A, JAASKELAINEN S, HIETARINTA M ET coll. Central nervous system involvement and psychiatric manifestations in systemic sclerosis : clinical and neurophysiologic evaluation. *Acta Neurol Scand*, 1993, 87 :382.
148. LORI S, MATUCCI CERINIC M, CASALE R ET coll. Entrapment neuropathies in systemic sclerosis : The wrist as a target structure. *Clin Exp Rheumatol*, 1996, 14.

- 149.** PETROCELLI AR, BASSETT LW, MIRRA J ET coll. Dystrophic calcification with spinal cord compression. *J Rheumatol*, 1988, 15 :1733.
- 150.** N.V. ANGELOPOULOS, A.A. DROSOS, H.M. MOUTSOPOULOS. Psychiatric symptoms associated with scleroderma. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 70 :3 :2001, 145-150.
- 151.** C. GEORGES, O. CHASSANY, C. TOLEDANO, D. FARGE. Validation d'un score fonctionnel en langue française dans la sclérodémie (SHAQf). XLVè Congrès de la SNFMI ; Montpellier, 5-8 décembre 2001. *Rev Med Interne* 2001 ;22 Suppl 4 :433S.
- 152.** OCHS RL, PRESS RI. Centromere autoantigens are associated with the nucleolus. *Exp Cell Res*, 1992, 200 :339-350.
- 153.** SCUSSEL-LONZETTI L ET coll. Predicting mortality in systemic sclerosis. Analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine* 2002 ; 81 :154-67.
- 154.** KUWANA M, OKANO Y, KABURAKI J ET coll. Racial difference in the distribution of systemic sclerosis-related serum antinuclear auto antibodies. *Arthritis Rheum*, 1994, 37:902-906.M.
- 155.** KNEZYNSKI, L. PINEDE, S. DEMOLOMBE. Aspects cliniques et immunologiques de la sclérodémie systémique a propos de 103 cas. *Rev Med Interne*, juin 2001, vol 22, suppl 1 :1-204.
- 156.** NAGY Z, CZIRJAK L. Predictors of survival in 171 patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*, 1997, 16 :454-460.
- 157.** HESSELSTRAND R, SCHEJA A, AKESSON A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis*, 1998, 57(11): 682-6.
- 158.** BRYAN C, KNIGHT C, BLACK CM, SILMAN AJ. Prediction of five- year survival following presentation with scleroderma : development of a single model three disease factor at first visit. *Arthritis Rheum*, 1999, 42 :2660-5.
- 159.** JACOBSEN S, HALBREG P, ULLMAN S. Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis. *Br J Rheum*, 1998, 37.
- 160.** GREIDINGER EL, FLAHERTY KT, WHITE B ET coll. African- American race and antibodies to topoisomerase I are associated with increased severity of scleroderma lung disease. *Chest*, 1998 sep ; 114(3) :801-7.
- 161.** LIVINGSTON JZ, SCOTT TE, WIGLEY FM ET coll. Systemic sclerosis : clinical, genetic, and serologic subsets. *J Rheumatol*, 1987 ; 14 (3) : 512-8.
- 162.** TAN FK, ARNETT FC, REVEILLE JD ET coll. Auto antibodies to fibrillin 1 in systemic sclerosis : ethnic differences in antigen recognition and lack of correlation with specific clinical features or HLA alleles. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43(11) :2464-71.
- 163.** D. LAUNAY, M. HEBBAR, A.S. DUCLOY ET coll. Sclérodémie systémique et grossesse. *Rev Méd Interne* 2002 ; 23 : 607- 21.
- 164.** STEEN VD, MEDSGER TA Jr. Case-control study of corticosteroides and other drugs that either precipitate or from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*, 1998, 41(9) : 1613-9.

165. JIMENEZ SA, SIGAL SH. A 15-year study of treatment of rapidly progressive systemic sclerosis with D-penicillamine. *J Rheumatol*, 1991, 18:1496-503.
166. STEEN VD, MEDSGER TA Jr, RODNAN GP. D-penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis : a retrospective analysis. *Ann Intern Med*, 1982, 97 :652-9.
167. STEEN VD. D-penicillamine treatment of systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 1991, 18:1435-7.
168. VAN DEN HOOGEN FH, BOERBOOMS AM, SWAAK AJ ET coll. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis :a 24 week randomised double- blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol*,1996, 35 :364-72.
169. POPE J, BELLAMY N, SEIBOLD J ET coll. A randomised controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. Preliminary analysis(abstract). *Arthritis Rheum*, 1999, 42 suppl : S 102.
170. BLACK CM, SILMAN AJ, HERRICK AI ET coll. Interferon-alpha does not improve outcome at one year inpatients with diffuse cutaneous scleroderma : results of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 1999, 42:299-305.
171. GRASSEGER A, SCHULER G, HESSENBERGER G ET coll. Interferon-gamma in the treatment of systemic sclerosis : a randomised controlled multicenter trial. *Br J Dermatol*, 1998, 139 :639-48.
172. HUNZELMANN N, ANDERS S, FIERLBECK G ET coll. Systemic scleroderma. Multicenter trial of one year of treatment with recombinant interferon gamma. *Arch Dermatol*, 1997, 133 :609-13.
173. VALCHOYIANNOPOULOS PG, TSIFETAKI N, DIMITRIOU I. Safety and efficacy of recombinant gamma interferon in the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 1996, 55: 761-8.
174. POLISSON RP, GILKESON GS, PYUN EH ET coll. A multicenter trial of recombinant human interferon gamma in the patients with systemic sclerosis : effects on cutaneous fibrosis and interleukin 2 receptor levels. *J Rheumatol*, 1996, 23:654-8.
175. KRASAGAKIS K, DIPPEL E, RAMAKER J ET coll. Management of severe scleroderma with long-term extra corporeal photopheresis. *Dermatology* 1998 ; 196 :309-15.
176. ENOMOTO DN, MEKKES JR, BOSSUYT PM ET coll. Treatment of patients with systemic sclerosis with extra corporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 :915-22.
177. FARGE D, BREBAN M, GUILLEVIN L, PIETTE JC ET coll. Les greffes de moelle dans le traitement des maladies auto-immunes. *Presse Med* 1999 ; 28 :1488-94.
178. FURST DE, Mc SWEENEY P, NELSON JL ET coll. Intensive immunosuppression and stem cell transplantation in scleroderma (abstract). *Arthritis Rheum* 1998 ; 41suppl :S102.
179. C. HENEGAR, J. CABANE, D. FARGE ET coll. Intensification thérapeutique et autogreffe de moelle au cours des maladies auto-immunes. *Rev Méd Interne*2000 ; 23 suppl 1 : 50s.
180. DZIADZO M, DENTON CP, SMITH R ET coll. Losartan therapy for raynaud's phenomenon and scleroderma. *Arthritis Rheum* 1999 ;42 :2646-55.

- 181.** WIGLEY FM, WISE RA, SEIBOLD JR ET coll. Intravenous iloprost infusion in patients with raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study . *Ann intern Med* 1994; 120:199-206.
- 182.** BIASI D, CARLETTO A, CARAMASHI P ET coll. Traitement de la sclérodermie par perfusions d'iloprost en cycle de 5 jours par trimestre. Etude pilote sur 20 malades traités pendant un an. *Rev Rhum(Ed Fr)*, 1998, 65 :867-71.
- 183.** PAOLA SAMBO, DONATELLA AMICO, ROBERTO GIACOMELLI ET coll. Intravenous N-acetylcysteine for treatment of raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis : A pilote study. *J Rheumatol* 2001 ; 28 :2257.
- 184.** SJOGREN RW. Gastrointestinal mobility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 :1265-82.
- 185.** OLGA VERA, LUIS E RODRIGUEZ, RAUL C ARIZA ET coll. Usefulness of erythromycin vs metoclopramide in the gastric emptying of patients with gastro paresis due to scleroderma. ACR 65th annual scientific meeting, San Francisco. *Arthritis Rheum*,2001, 44(9).
- 186.** SEIBOLD JR, KORN JH, SIMMS R ET coll. Recombinant human relaxin in the treatment of scleroderma. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 2000 jun6; 132(11):871-9.
- 187.** SYEEN VD, MEDSGER TA Jr, LANZ JK Jr ET coll. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthritis Rheum* 1994, 37 :1290-6.
- 188.** GRIFFITHS B, MILES S, MORGAN A ET coll. Pulse intravenous methyl-prednisone and cyclophosphamide is effective in treating interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis(abstract). *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 suppl : S190.
- 189.** WHITE B, MOORE WC, WIGLEY FM ET coll. Cyclophosphamide is associated with pulmonary survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis.
- 190.** CONGRES ACR 2001(nov). San Francisco. La sclérodermie ; traitements symptomatiques. La lettre du rhumatologue, Num 278, janv 2002.
- 191.** CHANNICK RN, SIMONNEAU G, SITBON O. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001 Oct 6 ; 358(9288) :1119-23.
- 192.** LEWIS J. RUBIN, M.D., DAVID B. BADESCH ET coll. Bosentan therapy for pulmonary hypertension. *The New England Journal Of Medicine*, march 2002, number 12, volume 346 :896-903.
- 193.** O. SANCHEZ, M. HUMBERT, O. SITBON. HTAP associée aux connectivites. *Rev Med Interne*, 2002, 23 :41-54.
- 194.** ROBERT J. ALLCOCK , JOHN J. O'SULLIVAN , PAUL A. CORRIS. Palliation of systemic sclerosis-Associated pulmonary hypertension by atrial septostomy. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(7) :1660-1662.
- 195.** C. DELIGNY, L. THOMAS, F. DUBREUIL, C. THEODOSE, AM. GARSAUD, P. NUMERIC, G. JEAN-BAPTISTE, S. ARFI. Lupus systémique en Martinique: enquête épidémiologique. *Rev Méd Interne* 2002 ; 23 : 21-29.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

RESUME

- La SS est une connectivite définie par une **atteinte de la microcirculation**. Elle touche préférentiellement la peau, le tube digestif, le poumon, le cœur, le rein et l'appareil locomoteur.
- Le diagnostic de la maladie est clinique, biologique et radiologique. Cette maladie se présente essentiellement sous 2 formes : **limitée** et **diffuse**. Récemment dans le cadre des formes limitées une nouvelle entité a été définie : le **RACAND syndrome**.
- L'atteinte cutanée évaluée essentiellement par le **score de RODNAN** est la plus fréquente. L'extension de cette atteinte associée a une atteinte viscérale notamment cardio-pulmonaire conditionnent le pronostic.
- Nous avons mené une **étude rétrospective sur 39 cas** de SS répondant aux critères de l'ARA, suivis entre 1980 et 2002 au CHU de Fort de France. On a noté 22 formes limitées (56,5%) et 17 formes diffuses (56,5%). Un CREST syndrome dans 36% des cas. Une atteinte digestive dans 90% des cas. Une atteinte pulmonaire dans 85% des cas (HTAP = 26%, fibrose pulmonaire = 51%). Une atteinte rénale dans 13% des cas (atteinte rénale bénigne = 4 patients, crise rénale = 1 patient). Une atteinte cardiaque dans 49% des cas (péricardite = 31%, myocardite = 13%). Une atteinte rhumatologique dans 67% des cas. Une atteinte musculaire dans 36% des cas. Des Ac anti-SCL 70 étaient retrouvés dans 26% des cas, des Ac anti-centromères dans 8% des cas. Par ailleurs, on a noté 9 cas de SSc grave (23%), une perte de vue et 4 décès essentiellement par complications cardio-pulmonaires.
- Sur le plan thérapeutique, nos malades ont reçu une corticothérapie dans 77% des cas, des inhibiteurs calciques dans 59% des cas, des IEC et de la D-pénicillamine dans 13% des cas, de l'hydroxychloroquine dans 21% des cas, de l'ILOMEDINE dans 18% des cas. Deux patients ont bénéficié d'une autogreffe de cellules souches.
- Cette étude nous a permis de dégager certaines particularités de cette maladie aux Antilles tel que l'âge plus jeune de nos patients au moment du diagnostic, la plus grande fréquence des formes diffuses, des anticorps anti SCL 70 et l'évolution péjorative des grossesses au cours de la maladie.
- Nos résultats illustrent la sévérité de cette **maladie auto-immune** qui engage dans certains cas le pronostic vital d'où la nécessité de l'organisation d'une prise en charge multi-disciplinaire.

Mots clés :

Sclérodémie systémique
Sclérodactylie
Hypertension artérielle pulmonaire
Fibrose pulmonaire
Crise rénale sclérodermique
Étude rétrospective
Antilles.