



Disponible en ligne sur

ASJP
Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>



ARTICLE ORIGINAL

Sclérodémie et maladies auto-immunes associées

Scleroderma and associated auto-immunes diseases

Lilia DJIDJELI ^a, Samia CHAIB MAMOUZI ^b,

^a Laboratoire d'immunologie du Centre hospitalo-universitaire de Béni-messous

^b Laboratoire d'immunologie de l'hôpital central de l'armée

MOTS CLÉS

Sclérodémie
Systémiques ;
Ac Anti-SCL70 ;
Ac anti-centromériques;
pneumopathie
interstitielle diffuse

Résumé

Introduction : La sclérodémie systémique ScS est une maladie systémique auto-immune faisant partie des connectivites. Elle est caractérisée par une vasculopathie et une fibrose, affectant la peau et pouvant s'étendre à différents organes. Sa prévalence est sous-estimée en raison de son polymorphisme clinique, d'autant plus que la sclérodémie peut s'associer à d'autres connectivites ou maladies auto-immune (MAI) spécifique d'organe. Plusieurs auteurs se sont intéressés ces dernières années aux particularités cliniques et immunologiques de ces associations. L'objectif de la présente étude est d'étudier le profil immuno-cliniques de la ScS, et de ses associations avec d'autres MAI.

Méthodes : Notre population d'étude est constituée de 77 patients algériens diagnostiqués et suivis pour ScS repartis selon la présence ou l'absence de MAI associées. Tous les patients ont bénéficié d'une recherche d'auto-anticorps antinucléaires par des techniques d'immunofluorescence et d'immunofluorométrie en flux.

Résultats : 56 (73%) patients avaient une ScS isolée et 21 (27 %) avaient une MAI secondaire. La forme cutanée limitée de la ScS était la plus fréquente, associées aux Ac anti-centromérique ($p=0,002$), les Ac anti-SCL70 étaient associées à la forme diffuse ($p=0,001$) et aux atteintes pulmonaires. Dans le groupe de ScS-MAI associées la thyroïdite auto-immune et le SGS étaient les principales MAI, l'analyse statistique n'a révélé aucune différence significative, mais un phénotype particulier propre à chaque association a été constaté.

Conclusion : Notre étude combinée aux données disponibles dans la littérature, apportent des éclairages significatifs sur la ScS au sein de la population algérienne. Une découverte importante réside dans la mise en évidence d'une ScS associée à d'autres MAI, qui semble présenter un phénotype particulier.

© 2024 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Systemic scleroderma;
Anti-SCL70;
Ac, anti-centromeric;

Abstract

Introduction : Systemic scleroderma (SSc) is a systemic autoimmune disease belonging to the connectivites. It is characterized by vasculopathy and fibrosis, affecting the skin and extending to various organs. Its prevalence is underestimated due to its clinical polymorphism, especially as scleroderma may be associated with other connectivites or organ-specific autoimmune diseases (AIDs). In recent years, several authors have focused on the clinical and immunological features of these associations. The aim of

Diffuse interstitial lung disease

the present study was to investigate the immuno-clinical profile of SSc, and its associations with other AIDs.

Methods : Our study population consisted of 77 Algerian patients diagnosed and followed-up for SSc, divided according to the presence or absence of associated IAM. All patients were tested for antinuclear autoantibodies using immunofluorescence and flow immunofluorometry techniques.

Results : 56 (73%) patients had isolated ScS and 21 (27%) had secondary MAI. The limited cutaneous form of ScS was the most frequent, associated with anti-centromeric Ac ($p=0.002$), while anti-SCL70 Ac was associated with the diffuse form ($p=0.001$) and pulmonary involvement. In the Scs-MAI associated group, autoimmune thyroiditis and SGS were the main MAI, statistical analysis revealed no significant difference, but a particular phenotype specific to each association was observed.

Conclusion : Our study, combined with data available in the literature, sheds significant light on SSc in the Algerian population. An important finding is the association of SSc with other IADs, which appears to present a specific phenotype.

© 2024 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : djidjelilia@gmail.com (L Djidjli)

Introduction

La sclérodermie systémique est, par définition, une maladie systémique auto-immune rare, intégrant le groupe des connectivites. Elle est caractérisée principalement par une vasculopathie et une fibrose, affectant la peau et pouvant s'étendre à différents organes tels que les poumons, le cœur, le rein ou encore l'appareil digestif. (1)

C'est une pathologie à distribution mondiale, mais dont l'épidémiologie est encore mal connue. Ceci est dû en partie à son polymorphisme clinique, qui peut aller de l'absence d'atteinte cutanée dans la forme « sine Scleroderma » à une atteinte cutanée diffuse, ce qui est responsable d'une sous-estimation de son incidence et de sa prévalence. (2)

La physiopathologie de la sclérodermie reste encore insuffisamment élucidée. Cependant, un fond de susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux sont incriminés dans son étiopathogénie. Les lésions endothéliales diffuses représentent l'atteinte dominante avec libération de nombreux médiateurs responsables du déclenchement de phénomènes inflammatoires et auto-immuns aboutissant à une production excessive de la matrice extracellulaire par les fibroblastes sous l'effet de facteurs de croissance et de cytokines, synthétisés par les lymphocytes T, les cellules endothéliales et les fibroblastes. (3)

Le diagnostic repose principalement sur des critères cliniques, appuyés par des examens complémentaires notamment le bilan immunologique qui a une place incontournable dans la démarche diagnostique de la sclérodermie du fait de son intérêt diagnostique et également pronostique. (2)

Cependant, ce qui rend encore plus complexe la compréhension de la sclérodermie, ce sont ses associations avec d'autres maladies auto-immunes. En effet, elle peut s'associer à d'autres connectivites ou à d'autres maladies auto-immunes spécifiques d'organes.

Notre étude a pour objectif principal de déterminer le profil immunologique de la sclérodermie systémique chez une population adulte suivie au niveau de l'hôpital central de l'armée Mohamed Seghir Nekkache.

Et secondairement de caractériser le profil clinique et immunologique des cas de sclérodermie systémique associée à d'autres maladies auto-immunes. Comprendre le profil immunoclinique de la sclérodermie associée à d'autres maladies auto-immunes constitue un enjeu majeur pour améliorer la prise en charge des patients par un dépistage précoce et en développant de nouvelles approches thérapeutiques.

1. Patients et méthodes

1.1. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive réalisée au niveau du laboratoire d'immunologie de l'hôpital central de l'armée.

Ont été inclus dans cette étude 77 patients suivis pour sclérodermie dans les services de médecine interne, rhumatologie et gastro-entérologie du même hôpital durant la période allant du 01/01/2018 au 30/05/2023.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients à l'aide d'une fiche de renseignement regroupant l'ensemble des paramètres cliniques et paracliniques.

Ont été inclus dans l'étude les patients chez lequel le diagnostic de la ScS a été retenu sur la base des critères ACR/EULAR 2013.

Notre cohorte a été subdivisée en deux groupes : le premier groupe comprend 56 patients atteints de sclérodermie isolée (73%) ; chez lequel on a étudié le profil immuno-clinique de la sclérodermie dans la première partie de ce travail.

Le second groupe inclus 21 patients (27%) atteints de sclérodermie et ayant développés une maladie auto-immune secondaire ; faisant l'objet de notre deuxième partie de travail, en incluant le premier groupe comme témoin.

Les caractéristiques démographiques de la population étudiée sont résumées dans le tableau ci-après. (Tab1)

2.2 Méthodes

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

Un dépistage des Anticorps Anti-Nucléaires (AAN) par la technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur frottis de cellules HEp-2 (INOVA®), suivi d'une identification des cibles antigéniques des AAN par la technique d'immunofluorimétrie en flux (IFF) (kit FIDIS Connective Profile).

Pour le second groupe (uniquement) ayant une MAI associée, des examens immunologiques supplémentaires ont été réalisés :

□ Cirrhose biliaire primitive (CBP) : L'étape de screening a été réalisée par la technique d'IFI sur triple substrat (foie, estomac et rein de rat) suivi de l'identification par immuno-dot (kit DTEK®).

□ La recherche du FR d'isotype IgM a été effectuée par IFF (kit FIDIS Rheuma-RF).

□ Thyroïdites auto-immune : recherche des anticorps anti-Thyroperoxydase (TPO), Anti-Thyroglobuline (TG) par IFF.

□ Syndrome des anti-phospholipides (SAPL) : recherche des Ac anti-phospholipides (APL) par

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population étudiée.

Paramètres	ScS isolée	ScS associée à une MAI
Nombre de patients	56 (73%)	21 (27%)
Age moyen (ans) de diagnostic	51,63 ans +/- 13,8 ans	46 ans +/- 11,2 ans
Age médian (ans) de diagnostic	52 ans	49 ans
Extrêmes d'âge (ans)	[24 ans -76 ans]	[35 ans -57 ans]
Genre	48 Femme (86%) ; 8 Homme (14%)	21 Femme (100%)
Sex-Ratio	6F/1H	/

2.3. Analyse statistique

La saisie des données puis leur analyse ont été réalisées par le programme Excel et le logiciel SPSS version 26.

La comparaison des fréquences des variables entre les patients a été réalisée à l'aide du test χ^2 . Lorsque l'effectif est inférieur à 5 on a utilisé le test exact de Fisher.

Toute association pour laquelle la valeur p était inférieure à 0,05 est considérée comme statistiquement significative.

2. Résultats

Partie I : Patients atteints de sclérodermie isolée

2.1. Caractéristiques démographiques

Au total 56 patients inclus ; 48 de sexe féminin soit (86%) et 8 de sexe masculin (14%), une prédominance féminine a été constatée avec un sex ratio de 6F/1H. L'âge moyen au diagnostic était de 51,63 ans +/- 13,8 ans. (Tab1)

Nous avons observé un éventail d'âge allant de 24 à 76 ans, avec un pic de fréquence entre 46 et 60 ans qui représente 42,9% de l'échantillon. Seulement 7% des patients avaient moins de 30 ans. (Fig1)

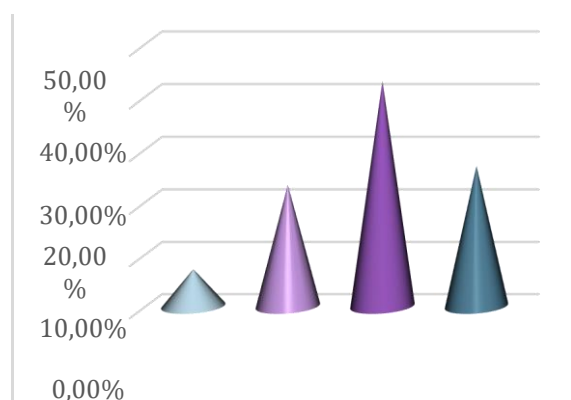


Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge.

2.2. Caractéristiques cliniques

L'ancienneté de la maladie était moyennement de $8,3 \pm 7,5$ ans. La forme cutanée limitée (SCL) était la plus fréquente représentant 57% des patients ; suivi de la forme cutanée diffuse (SCD) 39%, et seulement 4% des patients étaient atteints de la forme limitée sine sclérodémie (SS). (Fig2)

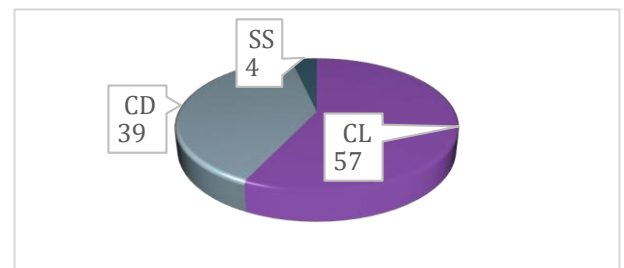


Figure 2 : Répartition selon la forme clinique.

Les différentes manifestations cliniques présentées par les patients de notre étude ainsi que leurs fréquences sont représentées sur la figure 3.

Le syndrome de Raynaud est le signe clinique le plus courant, suivi des arthralgies et des atteintes gastro-intestinales. Parmi les autres signes cliniques fréquents, on retrouve la pneumopathie interstitielle diffuse (PID), et la sclérose cutanée. D'autres manifestations cliniques moins fréquentes incluent le syndrome sec, les atteintes musculaires, les télangiectasies, les ulcères digitaux, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et la calcinose.

Une comparaison entre les deux formes cliniques n'a révélé aucune différence significative en termes d'âge, de sexe et de la plupart des manifestations cliniques. En revanche, une différence de fréquence a été observée, bien que non statistiquement significative. Cependant une association entre la PID ; l'HTAP et la forme diffuse de la sclérodémie a été observée avec un $P=0,011$, $P=0,038$ respectivement. Le phénomène de Raynaud était le principal signe dans les deux formes. (Tab

Tableau 2 : Répartition selon la forme clinique.

Paramètres		SC diffuse(N = 22)	SC limitée(N = 32)	P value
Sexe	Femme	19 (86,4%)	28 (87,5%)	NS
	Homme	3 (13,6%)	4 (12,5%)	NS
Age	Age moyen	50 ans	54 ans	NS
Signes cliniques	Phénomène de Raynaud	14 (63,6%)	29 (90,6%)	NS
	Arthralgies	18 (81,8%)	25 (78,1%)	NS
	Atteintes gastro-intestinales	17 (77,3%)	19 (59,4%)	NS
	PID	20 (90,1%)	6 (18,75%)	0,011
	Télangiectasie	5 (22,7%)	11 (34,4%)	NS
	Syndrome sec	8 (36,4%)	10 (31,3%)	NS
	Sclérose cutanée	13 (59,1%)	19 (59,4%)	NS
	Ulcères digitaux	8 (36,4%)	6 (18,8%)	NS
	Calcinose	5 (22,7%)	6 (18,8%)	NS
	Atteintes musculaire	10 (45,5%)	9 (28,1%)	NS
	HTAP	11 (50%)	3(9,4%)	0,038

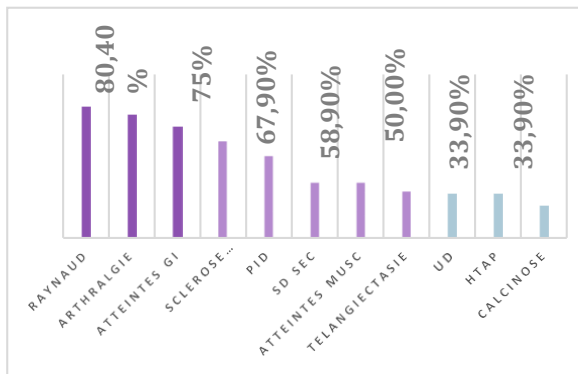


Figure 3 : Fréquence des manifestations cliniques.

2.3. Profil immunologique

2.3.1. Aspects des AAN

Les résultats de recherche effectués par IFI sur HEp-2 révèlent que les aspects des AAN les plus fréquemment observés étaient l'aspect centromérique, homogène et moucheté. D'autres aspects moins fréquents ont été observés : l'aspect nucléolaire, les aspects mixtes tel que : homogène+nucléolaire et homogène+moucheté. (Fig 4)

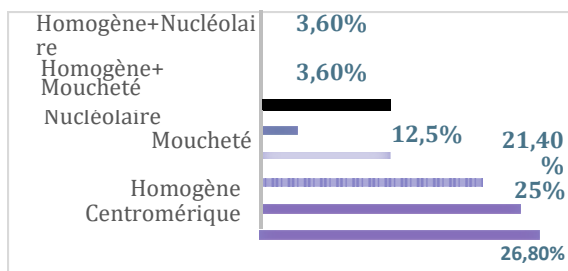


Figure 4 : Aspects des AAN par IFI sur Hep2.

3.3.2. Titre des AAN

La répartition des titres d'AAN chez les patients montre que la majorité d'entre eux (41,1%) ont présenté un titre >160, 28,6% des patients ont présenté un titre > 320, tandis que 25% d'entre eux ont présenté un titre > 640. Enfin, une proportion de 5,4% des patients a montré un titre > à 80. (Fig5)

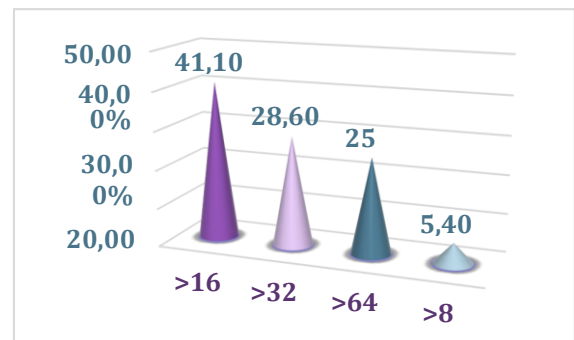


Figure 5 : Titre des AAN sur Hep2.

3.3.3. Spécificités des AAN

L'identification des AAN a permis de détecter une panoplie d'auto-Acs dont les principales cibles étaient : l'ATA (48,2%) ; l'anti-CENPB (33,9%) et SSA60/RO52kd (14,3%).

Par ailleurs d'autres AAN avec des fréquences moins élevées ont été observées notamment le PmScl, SSB, U1RNP.(Fig6)

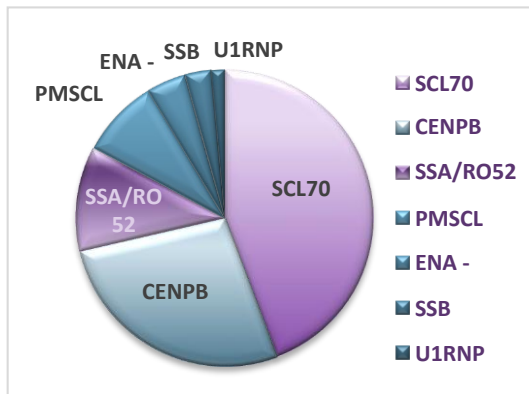


Figure 6 : Spécificité des AAN.

Tableau 3 : Fréquence des auto-Ac en fonction de la forme desclérodermie.

Auto-AC	Forme Clinique			P value
	CL (n=32)	CD (n=22)	SS (n=2)	
SCL70	8 (25%)	18 (82%)	1 (50%)	0,001
CENPB	18 (56,25%)	0	1 (50%)	0,002
SSA60/RO52	5 (18,75%)	2 (9%)	0	NS
SSB	1 (3,2%)	1 (4,5%)	0	NS
PMSCL	5 (15,62%)	1 (4,5%)	0	NS
U1RNP	1 (3,2%)	0	0	NS
ENA NEG	0	3 (13,6%)	0	NS

Tableau 4 : Associations immuno-cliniques

Paramètres		ATA+ (N= 27)		ACA+ (N= 19)	
		Fréquence	Pvalue	Fréquence	P value
Sexe	Femme	24 (88,9%)	NS	16 (84,2%)	NS
	Homme	3 (11,1%)	NS	4 (21%)	NS
Forme clinique	CI	8 (29,7%)	0,001	18 (95%)	0,002
	CD	18 (66,6%)	0,001	0	0,002
	SS	1 (3,7%)	NS	1 (5%)	NS
	SS	1 (3,7%)	NS	1 (5%)	NS
Signes cliniques	Phénomène de Raynaud	25 (92,6%)	NS	16 (84,2%)	NS
	Arthralgies	23 (85,2%)	NS	15 (79%)	NS
	Atteintes gastro-intestinales	23 (85,2%)	NS	11 (57,9%)	NS
	PID	20 (74%)	0,016	3 (15,8%)	0,08
	Télangiectasie	8 (29,7%)	NS	5 (26,3%)	NS
	Syndrome sec	9 (33,3%)	NS	9 (47,4%)	NS
	Sclérose cutanée	22 (81,5%)	NS	8 (42,1%)	NS
	Ulcères digitaux	10 (37%)	NS	2 (10,5%)	0,06
	Calcinose	4 (14,9%)	NS	4 (21%)	NS
	Atteintes musculaire	13 (48,2%)	NS	6 (31,6%)	0,001
	HTAP	9 (33,3%)	NS	3 (15,8%)	NS

3.3.4. Fréquence des auto-Ac en fonction de la forme clinique

La fréquence des différentes auto-Ac a été étudiée en fonction de la forme clinique de la sclérodémie, les résultats sont rapportés sur le tableau 3 :

Nous avons noté une différence très significative des fréquences des ACA (0% pour SCD Vs 56,25% pour SCL, $P=0,002$) et des Ac anti-Scl-70 (82% pour SCD vs 25% pour SCL, $P=0,001$) entre les deux formes de sclérodémie. En outre, nous avons identifié une différence bien que statistiquement non significative entre la présence des Ac anti-SSA et/ou RO52 et la SCL avec une valeur de $p=0,07$. En revanche il n'existait pas une différence significative des fréquences des autres AAc entre les 3 formes.

3.3.5. Résultats de la recherche des associations cliniques en fonction de la présence d'auto-anticorps

Pour la recherche d'associations cliniques avec les auto-anticorps une stratification des patients selon le sexe, les formes cliniques (dcScS, lcScS, ss) et les signes cliniques a été réalisée (Tab4). Après analyse des résultats nous avons noté des associations statistiquement significatives entre l'Ac anti-Scl70 et la SCD avec un $p=0,001$, de plus une association significative a été notée entre l'anti-Scl70 et la PID ($p=0,016$). L'Ac ACA a été associé à la lcScS avec un p -value de 0,002. De plus, il a été observé que les patients ACA+ présentaient une moindre incidence de PID ($p=0,08$) et d'ulcères digitaux ($p=0,06$). De manière significative, les Patients ACA+ présentaient également moins fréquemment des atteintes musculaires ($p=0,001$)

Partie II : Patients atteints de sclérodémie avec MAI associées

3.4.1. Prévalence des MAI associées

Les données collectées révèlent que 21 patients parmi 77 présentent une MAI associée soit 27%.

L'ordre de fréquence des MAI au sein du groupe 2 est le suivant : syndrome de Gougerot Sjögren SGS (38%), thyroïdite auto-immune (23,8%), CBP (14,3%), lupus érythémateux systémique LES (14,3%) et SAPL (10%) (Fig7) (Fig8)

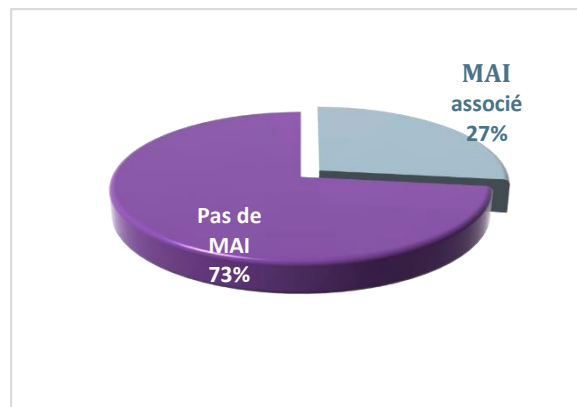


Figure 7: Prévalence des MAI associées.

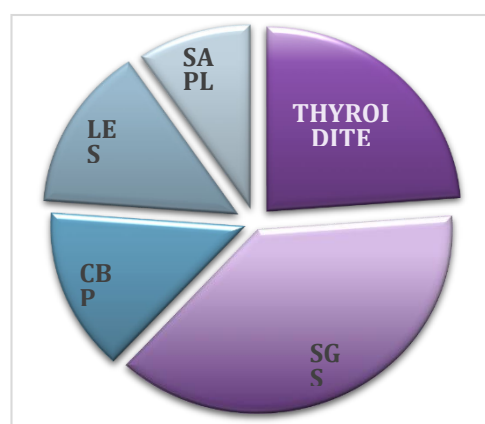


Figure 8 : Fréquence des MAI associées.

3.4.2. Caractéristiques immuno-cliniques des patients atteints de Scs et MAI associées

Bien que nous n'ayons pas identifié d'associations statistiquement significatives, des différences dans les fréquences et les caractéristiques cliniques ont été notées au sein du groupe 2.

Voici quelques observations importantes :

Tous les patients du groupe 2 étaient de sexe féminin. Les patients qui ont développé une thyroïdite auto-immune et un LES étaient plus fréquemment atteints de la SCD. En revanche la CBP et le SGS étaient associés plus fréquemment à la SCL.

Les patients atteints de thyroïdite auto-immune présentaient une prévalence accrue d'atteintes gastro-intestinales, de calcinose et d'HTAP. L'HTAP était également observée fréquemment chez les patients atteints de CBP et de SAPL.

Les patients atteints de SGS présentaient fréquemment des arthralgies, un syndrome sec et une PID. Les patients atteints de LES présentaient des arthralgies, des manifestations cutanées et des phénomènes de Raynaud. Les anticorps anti-SCL70 étaient fréquemment retrouvés chez les patients atteints de thyroïdite auto-immune, de SAPL et de LES, tandis que les anticorps anti-centromère (ACA)

étaient plus fréquents chez les patients atteints de CBP et de SGS (Tab 5).

Tableau 5 : Caractéristiques immuno-cliniques de l'association
Scs- autres MAI.

Paramètres		TPO+ (n=5)	CBP (n=3)	APL + (n=2)	SGS (n=8)	LES (n=3)	Scs isolée	P
Age moyen (années)		64,4 ans	59ans	40ans	62,4ans	44,2ans	51,63 ans	NS
Sexe	femme	5(100%)	3(100%)	2 (100%)	8(100%)	3(100%)	48 (86%)	NS
	homme	0	0	0	0	0	8 (14%)	NS
Formes cliniques	ScS cutanée diffuse	4 (80%)	0	1 (50%)	2 (25%)	3(100%)	22 (39%)	NS
	ScS cutanée limitée	1 (20%)	3 (100%)	1 (50%)	6 (75%)	0	32 (57%)	NS
signes cliniques	phénomène de Raynaud	4 (80%)	2 (67%)	2 (100%)	8 (100%)	3(100%)	45 (80,4%)	NS
	arthralgies	5	1 (33%)	2 (100%)	7 (87,5%)	2 (67%)	42 (75%)	NS
	atteintes gastro-intestinales	4 (80%)	2 (67%)	1 (50%)	6 (75%)	1 (33%)	38 (67,9%)	NS
	PID	3 (60%)	1 (33%)	1 (50%)	6 (75%)	1 (33%)	28 (50%)	NS
	télangiectasie	3 (60%)	2 (67%)	1 (50%)	4 (50%)	2 (67%)	16 (28,6%)	NS
	syndrome sec	2 (40%)	2 (67%)	2 (100%)	7 (87,5%)	1 (33%)	19 (33,9%)	NS
	Sclérose cutanée	3 (60%)	2 (67%)	2 (100%)	6 (75%)	2 (67%)	33 (58,9%)	NS
	ulcères digitaux	1 (20%)	2 (67%)	2 (100%)	3 (37,5%)	2 (67%)	15 (26,8%)	NS
	calcinose	4 (80%)	2 (67%)	1 (50%)	2 (25%)	1 (33%)	11 (19,6%)	NS
	atteintes musculaire	2 (40%)	1 (33%)	2 (100%)	2 (25%)	1 (33%)	19 (33,9%)	NS
	HTAP	4 (80%)	2 (67%)	2 (100%)	4 (50%)	1 (33%)	15 (26,8%)	NS
	Cholestase	/	3 (100%)	/	/	/	/	NS
	Thromboses/pertes fœtales	/	/	2 (100%)	/	/	/	NS
Auto-Ac	Anti Scl70	5(100%)	0	2 (100%)	3 (37,5%)	3(100%)	31 (55,4%)	NS
	Anti centromère	0	3 (100%)	0	5 (62,5%)	0	19 (33,9%)	NS
	Anti TPO	5 (100%)	/	/	/	/	/	NS
	Anti-mitochondrie	/	3 (100%)	/	/	/	/	NS
	GP210/SP100	/	2 (67%)	/	/	/	/	NS
	APL	/	/	2 (100%)	/	/	/	NS
	SSA60/RO52	/	/	/	8 (100%)	/	7 (14,3%)	NS
	SSB	/	/	/	6 (75%)	/	2 (3,6%)	NS
	FR	/	/	/	4 (50%)	/	/	NS
	ADNn	/	/	/	/	1 (33%)	/	NS
	PCNA	/	/	/	/	1(33%)	1 (1,8%)	NS
	U1RNP	/	/	/	/	1(33%)	2 (3,6%)	NS

Discussion

Partie I

Dans notre série une prédominance féminine nette a été constatée (6F/1H), ce résultat est en accord avec toutes les séries de la littérature (sexe ratio variable selon les séries de 3 à 9 femmes pour un homme).

(4) (5) (6) (7) Ceci peut être expliquée par deux hypothèses ; la première étant le rôle des œstrogènes dans la modulation des réponses immunitaires et qui, via ses récepteurs ubiquitaires, agissent, entre autres, sur la maturation des cellules B et l'augmentation de la production des anticorps.(8) La deuxième hypothèse suggère le rôle de la grossesse chez une femme atteinte de maladie auto-immune, d'une part par son action hormonale, renfonçant l'hypothèse précédente, et d'une autre part par la persistance des cellules fœtales dans la circulation maternelle (microchimérisme) que l'on suspecte être à l'origine de la réaction auto-immune. (9) L'analyse de la répartition par tranche d'âge a révélé un pic de fréquence entre 45 et 60 ans, Ces résultats sont en accord avec l'étude menée par Mayes en 2003. (10) Ceci peut s'expliquer par l'impact de la ménopause et des déséquilibres hormonaux associés en cette période [45-60ans], comme cela a été démontré précédemment. L'âge moyen de début de la maladie est de 51,63 ans +/- 13,8 ans, ce qui se rapproche à celui trouvé dans l'étude de Bani et al (50ans) (5). Cependant, cet âge diffère de celui rapporté dans l'étude algérienne de Tahiat et al (45,4 ans) (4) et une étude mexicaine (34,5 ± 14 ans). (11) Cette disparité peut être attribuée à des facteurs génétiques, environnementaux, toxiques et infectieux qui jouent un rôle dans l'apparition et l'évolution de la maladie. Dans notre étude, nous avons constaté que la SCL était la forme la plus fréquente comme dans la plupart des études incluant des patients caucasiens, tandis que la SCD serait plus fréquente chez les afro-américains, les hispaniques et les asiatiques. Ces fréquences sont comparables à celles décrites par Tahiat et al (4) qui démontrent que la forme limitée était la plus répandue au sein de la population algérienne et dans l'étude EUSTAR de Muriel Elhai et al.

(12) cette variation ethnique semble être due à des facteurs génétiques.

En ce qui concerne la plupart des manifestations cliniques, il n'y avait pas de différence significative entre les deux formes de ScS. Une différence de fréquence a été signalée, mais elle n'était pas statistiquement significative. Cependant une différence significative a été observée dans l'atteinte pulmonaire entre les deux formes de ScS concernant la PID et l'HTAP. Des résultats similaires ont été rapportés dans l'étude algérienne de Benouada et al, qui ont constaté une prévalence plus élevée de l'atteinte pulmonaire dans la forme cutanée diffuse ($p < 0,0028$). (13) Au sein de notre étude, nous avons observé une association entre l'HTAP et la SCD. D'après les connaissances de la littérature, l'HTAP se développe fréquemment chez les patients atteints de PID. En effet, nous avons constaté un nombre significatif de patients présentant à la fois une HTAP et une PID.

Parallèlement aux formes cliniques de sclérodermie, notre étude a montré des similarités et des différences dans la fréquence des Ac en comparant avec des groupes ethniques différents. (Tab 6)

Ainsi notre étude a révélé une prévalence de l'anti-Scl70 de 48,2%, similaire à celle rapportée dans des études algériennes. (4) ; (13)

Nous avons constaté que 33,9% de nos patients présentaient des Ac anti-centromère, ce résultat est proche de celui rapporté dans une étude allemande (14) et dans l'étude de Benaouda et al.(13) En ce qui concerne les cibles de l'anti-centromère, l'anti-CENP B est plus fréquemment retrouvé dans la littérature. Dans notre groupe d'étude, la fréquence de l'anticorps anti-Ro (52 et/ou 60) est de 14,3%, ce qui est en accord avec les résultats de l'étude de Benouada et al.(13)

Les divergences avec certaines équipes peuvent s'expliquer par l'utilisation d'une technique moins sensible dans leur étude, telle que l'immunodiffusion, ou des facteurs génétiques reliés aux différences ethniques.

Tableau 6 : Comparaison des prévalences des auto-Acs entre différentes études.

	Not re etu de	Tahiat et al (ALG)	Bach aet Al (ALG)	Benoua daet A l (ALG)	Joulal e t Al(Mar oc)	Bani e t Al(Tunis ie)	Allema g ne	Belgiqu e	Rodrigue s et Al(Mexiq ue)	Chinois e
AntiScl70	48,2 0%	50,7	34.2%	50,00%	36,40%	52%	30,10%	15,70%	28,10%	59,90%
AntiCEN PB	34 %	15,30 %	22.2%	27,00%	9,50%	ND	35,90%	ND	29,50%	13,40%
AntiPM/S cl	10,7 0%	7,30%	13,50 %	3,10%	12,50%	ND	4,90%	7,90%	9%	ND
Anti U1 RNP	1,80 %	16,70 %	13.9%	3%	20%	ND	4,80%	ND	10,80%	18,00%
AntiSSA	14,3 0%	36,70 %	41,20 %	17%	26,70%	ND	6,80%	ND	55%	ND
SSB	3,60 %	13%	13,80 %	7%	0%	25%	1,90%	65,20%	12%	ND

Nous avons retrouvé une association entre l'Anti-SCL70, la SCD et la PID ; ces résultats corroborent avec ceux de Tahiat et al, ainsi que d'autres études (Tab7). La présence des ACA étaient plutôt associée à la SCL ce qui corroborent avec les résultats de Tahiat et al. De plus, la PID et les ulcères digitaux étaient moins fréquents chez le groupe de patients ACA+ par rapport aux autres patients. Nous avons également constaté que les patients ACA+ présentaient une moindre incidence d'atteintes musculaires. Le tableau (7) suivant récapitule toutes les associations retrouvées dans d'autres études qui concordent avec la nôtre :

Tableau 7 : Associations immuno-cliniques d'après la littérature.

Auto-anticorps	Associations de notre étude	Associations d'autres études
Anti-Scl70	-dcScS -PID -Sclérose cutanée	-dcScS (4) ; (7) ; (14) -PID (4) ; (7) ; (11)
Anti-CENP	-lcScS -moins de PID -moins d'UD -moins d'atteinte musculaire	-lcScS (4) ; (7) ; (15) ; (14) -Nécroses digitales (5) -Moins de PID (7) ; (11) -Moins d'atteinte musculaire (11)
Anti-SSA/Anti-Ro52	-lcScS	lcScS (4)

PARTIE II

Des études ont montré que l'atteinte thyroïdienne dans la ScS peut avoir deux hypothèses ; la 1ère étant qu'une thyroïdite auto-immune peut être associée à la ScS et la 2ème étant une fibrose thyroïdienne qui représente une complication de

la ScS. (16) Dans notre série, nous avons identifié des atteintes thyroïdiennes chez 5 patients (TPO+ symptomatologie évocatrice), soit 24 %. Ces résultats sont proches de ceux de Ghayad et al (19,4%). (17) Dans des études ou des patients souffrant de ScS associé à une hypothyroïdie présentaient plus fréquemment une calcinose sous-cutanée avec des niveaux de pression artérielle pulmonaire élevés. Toutefois cette différence n'était pas significative ; (18) ce qui concordent avec nos résultats ou nous signalons une grande fréquence de calcinose et d'HTAP.

Des études ont montré qu'un nombre considérable de patients atteints de sclérodémie présentaient des anticorps antithyroïdiens sans présenter de signes de dysthyroïdie, soulignant ainsi l'intérêt d'un dépistage systématique (19). Il est important de noter que les troubles thyroïdiens peuvent avoir des conséquences graves, telles que le myxoedème comateux, les fausses couches, la pré-éclampsie et l'accouchement prématuré chez les femmes atteintes de ScS. Sur la base des preuves présentées, il est recommandé de surveiller régulièrement la fonction thyroïdienne chez les patients atteints de sclérodémie, en particulier chez les femmes. (20) Les tests de routine, tels que l'échographie thyroïdienne, les mesures de la fonction thyroïdienne et la détection des auto-anticorps thyroïdiens, devraient être inclus dans l'évaluation des patients atteints de ScS.

L'association ScS-CBP est rare mais non fortuite. La CBP réalise l'hépatopathie la plus fréquente au cours de la ScS.

Dans notre série, nous avons retrouvé 14,3% des patients avec des anticorps anti-mitochondrie positifs, ces patients sont tous de sexe féminin, et atteints de la forme limitée de la sclérodémie, avec des Ac anti-centromère positifs. Nos résultats concordent avec

l'étude de Slimani et al. (21)

Pulmonaires comme l'HTAP. Une étude a montré que les patients atteints de CBP et présentant une positivité aux ACA étaient plus susceptibles de développer une hypertension pulmonaire.

Une autre étude a révélé une prévalence significativement plus élevée de varices œsophagiennes chez les patients atteints de CBP-IcSSc que chez ceux atteints de CBP seule, en effet nous avons retrouvé des atteintes gastro-intestinales chez 2/3 de ces patients. (22)

Des recherches récentes en génétique ont identifié des gènes communs aux deux pathologies, tels que STAT4 et IRF5 suggérant leur implication. Le fait que seulement quelques gènes se chevauchent entre les deux pathologies pourrait expliquer la relative rareté de la ScS dans la CBP et vice versa. (23)

Selon les données de la littérature, il existe une association entre les aPL et le développement de l'HTAP. Dans notre série, les deux patientes atteintes de SAPL présentaient une HTAP.

En effet, les aPL induisent via la voie du NF-κB l'activation de la cellule endothéliale qui exprime alors les gènes codant pour les molécules d'adhésion et les cytokines pro-inflammatoires ce qui lui confère ainsi un phénotype pro-inflammatoire et pro-coagulant. Dans l'HTAP, ce sont les petites artères pulmonaires qui sont affectées. La vasoconstriction, le remodelage des parois des vaisseaux pulmonaires et la thrombose contribuent à l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires dans l'HTAP. D'autres auteurs expliquent l'implication des aPL dans le remodelage vasculaire par la diminution de la libération de la prostacycline, un agent vasodilatateur et inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. (24) ; (25)

La sclérodermie-syndrome de chevauchement est défini par l'association d'une sclérodermie systémique et une autre connectivite qui peut coexister, précéder ou suivre le déclenchement de la sclérodermie systémique (26). Actuellement, il n'existe pas de consensus quant à la place du syndrome de chevauchement dans la classification de sclérodermie systémique ; bien que certains auteurs l'aient exclu de leurs études d'autres n'étaient pas du même avis, le considérant parfois comme une « troisième forme clinique » de la sclérodermie systémique, autre que diffuse et limitée, prenant en considération son hétérogénéité clinique, son profil immunologique et son évolution qui restent distincts des deux autres formes. (27)

Le SGS était présent dans 38% des cas de chevauchement, se rapprochant de la série de

2/3 de nos patients présentaient des complications

Balbir-Gurman et al (42,5%) (28). Tandis que dans différentes séries internationales, la prévalence du LES ne dépassait pas les 26 %. (29) ; une étude algérienne rapporte une prévalence de 10% ce qui se rapproche de nos résultats (14%). (30)

Au cours de la sclérodermie systémique, le syndrome sec est multifactoriel. Il peut être causé par un SGS associé, mais peut aussi être secondaire à un processus fibrotique responsable d'une microangiopathie sclérosante et d'une compression des glandes annexes, notamment les glandes sébacées, salivaires et lacrymales. (31)

Plusieurs études comparant des groupes de patients atteints de syndrome de chevauchement avec des patients atteints de sclérodermie ont rapporté une prévalence similaire à celle observée dans notre série concernant le SGS, ainsi qu'une prédominance féminine et une prévalence élevée de la SCL. D'un point de vue immunologique, plusieurs études ont également noté la présence d'anticorps anti-centromérique au cours du SGS associé à la sclérodermie. (32) ; (33)

Les patients atteints de ScS-LES dans notre étude étaient plus jeunes par rapport à ceux atteints de sclérodermie isolée, les résultats d'une étude rejoignent les nôtres. (29)

En effet le LES est une maladie des femmes en âge de procréer tandis que la ScS survient surtout à la cinquantaine, il n'est donc pas surprenant de trouver un Syndrome de chevauchement chez des patients plus jeunes.

Une étude qui rapporte que les manifestations cliniques les plus fréquentes incluent une polyarthrite, des atteintes cutanées et pulmonaire, ce qui concorde avec notre étude (29)

Les trois patients de notre étude avaient des Ac anti-Scl70, ceci concorde avec des études qui notent que les patients atteints de ce chevauchement ScS-LES présentent souvent des autoanticorps anti-Scl70. (29) ; (34)

La fréquence de ces associations peut être expliquée en partie par une exposition à des facteurs environnementaux sélectifs avec prédisposition génétique commune, responsables du développement de certaines MAI et non pas d'autres. D'autres études à large échelle peuvent être nécessaires pour tester cette hypothèse.

Conclusion

Les résultats de notre étude, combinés aux données disponibles dans la littérature, apportent des éclairages significatifs sur la sclérodermie systémique (ScS) au sein de la population algérienne. Nous constatons que la forme cutanée limitée de la ScS prédomine parmi les patients étudiés. Cette prévalence est étroitement associée à la présence d'anticorps anti-centromères (ACA). En revanche, les patients positifs aux anticorps anti-SCL70 présentent plus fréquemment une forme cutanée diffuse de la maladie, avec une prévalence accrue des atteintes pulmonaires et de la sclérose cutanée.

Une découverte importante de notre étude réside dans la mise en évidence d'une ScS associée à d'autres maladies auto-immunes, qui semble présenter des caractéristiques immunocliniques distinctes. Bien que notre étude n'ait pas révélé d'associations significatives, il est impératif de reconnaître cette entité distincte. Nous encourageons vivement la poursuite des recherches dans ce domaine, avec un échantillon de patients plus important, afin de mieux comprendre les profils immunocliniques et les mécanismes sous-jacents.

En outre, il serait pertinent d'envisager l'inclusion de certains auto-anticorps ayant une valeur prédictive pour certaines maladies dans le suivi des patients atteints de sclérodermie. Cette approche pourrait permettre un dépistage précoce des complications potentielles et une amélioration de la prise en charge clinique de ces patients.

Références Bibliographiques

1. Kahaleh B. Vascular disease in scleroderma: mechanisms of vascular injury. *Rheum Dis Clin North Am.* févr 2008;34(1):57-71; vi.
2. Mouthon L. L'atteinte de la main dans la sclérodermie systémique. *Presse Médicale.* 1 déc 2013;42.
3. Physiopathologie de la sclérodermie systémique | médecine/sciences [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: https://www.medecinesciences.org/en/articles/m-edsci/full_html/2016/02/medsci20163202p183/medsci20163202p183.html
4. Tahiat A, Allam I, Abdessemed A, Mellal Y, Nebbab R, Ladjouze-Rezig A, et al. Autoantibody profile in a cohort of Algerian patients with systemic sclerosis. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 avr 2020;78(2):126-33.
5. Intérêt des autoanticorps au cours de la sclérodermie systémique - EM consulte [Internet]. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1293659/interet-des-autoanticorps-au-cours-de-la-scleroder>
6. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehman W, Melchers I, Meurer M, et al. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatol Oxf Engl.* août 2008;47(8):1185-92.
7. Liaskos C, Marou E, Simopoulou T, Barmakoudi M, Efthymiou G, Scheper T, et al. Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity.* nov 2017;50(7):414-21.
8. Khan D, Ansar Ahmed S. The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2015;6:635.
9. Adams Waldorf KM, Nelson JL. Autoimmune disease during pregnancy and the microchimerism legacy of pregnancy. *Immunol Invest.* 2008;37(5):631-44.
10. Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* août 2003;48(8):2246-55.
11. Rodriguez-Reyna TS, Hinojosa-Azaola A, Martinez-Reyes C, Nuñez-Alvarez CA, Torrico-Lavayen R, García-Hernández JL, et al. Distinctive autoantibody profile in Mexican Mestizo systemic sclerosis patients. *Autoimmunity.* nov 2011;44(7):576-84.
12. Stratification in systemic sclerosis according to autoantibody status versus skin involvement: a study of the prospective EUSTAR cohort - ScienceDirect [Internet]. [cité 7 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S266599132200217X>
13. MPHA 139.pdf [Internet]. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://di.univ-blida.dz/xmlui/bitstream/handle/123456789/15774/MPHA%20139.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
14. Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G, Melchers I, Meurer M, Reichenberger F, et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German network for systemic scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2011 [cité 19 juin 2023];13(5):R172. Disponibles sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3308107/>
15. Joulal et Al. Profil immunoclinique de la sclérodermie systémique.
16. Gordon et al. Thyroid disease in progressive systemic sclerosis: increased frequency of glandular fibrosis and hypothyroidism - PubMed [Internet]. [cité 29 juin 2023]. Disponible sur:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7283293/>

17. Ghayad et al. [Scleroderma with anomalies of the thyroid function. 7 cases] - PubMed [Internet]. [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9515097/>

18. Fallahi P, Ruffilli I, Giuggioli D, Colaci M, Ferrari SM, Antonelli A, et al. Associations between Systemic Sclerosis and Thyroid Diseases. *Front Endocrinol*. 2017;8:266.

19. Molteni M, Barili M, Eisera N, Scrofani S, Mascagni B, Zulian C, et al. Anti-thyroid antibodies in Italian scleroderma patients: association of anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies with HLA-DR15. *Clin Exp Rheumatol*. 1997;15(5):529-34.

20. Yao Q, Song Z, Wang B, Zhang JA, Mu K. Thyroid disorders in patients with systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. juin 2019;18(6):634-6.

21. Slimani N, Hakem D, Medaoud S, Hamadene A, Boudjelida A, Lassouaoui S, et al. Le syndrome de Reynolds : association sclérodermie-cirrhose biliaire primitive rare mais potentiellement grave à ne pas méconnaître ! *Rev Médecine Interne* [Internet]. 1 déc 2016 [cité 19 mai 2023];37:A251. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866316309274>

22. Akimoto S, Ishikawa O, Takagi H, Miyachi Y. Immunological features of patients with primary biliary cirrhosis (PBC) overlapping systemic sclerosis: a comparison with patients with PBC alone. *J Gastroenterol Hepatol*. sept 1998;13(9):897-901.

23. Smyk DS, Mytilinaiou MG, Milkiewicz P, Rigopoulou EI, Invernizzi P, Bogdanos DP. Towards systemic sclerosis and away from primary biliary cirrhosis: the case of PTPN22. *Autoimmun Highlights* [Internet]. avr 2012 [cité 16 mai 2023];3(1):1-9. Disponible sur: <https://autoimmunhighlights.biomedcentral.com/articles/10.1007/s13317-011-0023-y>

24. Assous N, Allanore Y, Batteux F, Meune C, Toulon P, Weill B, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis and association with primitive pulmonary arterial hypertension and endothelial injury. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(2):199-204.

25. Zuily S, Wahl D. Pulmonary hypertension in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol*

Rep. janv 2015;17(1):478.

26. Sharma S, Kumar U. Scleroderma overlap syndromes. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2016 [cité 30 juin 2023];19(9):831-3. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1756-185X.13011>

27. Moinzadeh P, Aberer E, Ahmadi-Simab K, Blank N, Distler JHW, Fierlbeck G, et al. Disease progression in systemic sclerosis-overlap syndrome is significantly different from limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis.

Ann Rheum Dis. avr 2015;74(4):730-7.

28. Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y. Scleroderma overlap syndrome. *Isr Med Assoc J IMAJ*. janv 2011;13(1):14-20.

29. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev*. janv 2013;12(3):363-73.

30. mémoire Sclérodermie systémique 09 07 2020.pdf [Internet]. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur:

<https://www.ummo.dz/dspace/bitstream/handle/ummo/11815/m%20c3%a9moire%20Scl%20c3%a9rod%20e%20syst%20c3%a9mique%2009%2007%20200.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

31. Hachulla E, Launay D. Sclérodermie systémique. *EMC - Rhumatol-Orthopédie* [Internet]. 1 sept 2005 [cité 30 juin 2023];2(5):479-500. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1762420705000219>

32. Pakozdi A, Nihtyanova S, Moinzadeh P, Ong VH, Black CM, Denton CP. Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes. *J Rheumatol*. nov 2011;38(11):2406-9.

33. Foocharoen C, Netwjitpan S, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Clinical characteristics of scleroderma overlap syndromes: comparisons with pure scleroderma. *Int J Rheum Dis*. sept 2016;19(9):913-23.

34. Pope JE. Scleroderma overlap syndromes. *Curr Opin Rheumatol*. nov 2002;14(6):704-10.