

الجزائرية الديمقراطية الشعبية الجمهورية

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique

Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbès
Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de biologie



Mémoire de master

Option : BIOCHIMIE IMMUNOLOGIE

Thème :

Sclérodémie systémique

ETUDE DE CAS

Réalisé au niveau du service de médecine interne du CHU de Sidi Bel Abbès

Présenté par :

Melle TAYEBI Ahlem - Melle SIRAT Houda Imene

Soutenu : 13/09/2020

Devant la commission du jury composée de :

Président : HARIR Noria

Professeur, Université de Sidi Bel Abbès

Examineur : KANOUN Khadoudja

Maître de conférences B, Université de Sidi Bel Abbès

Promoteur: ZEMRI Khalida

Maître de conférences A, Université de Sidi Bel Abbès

Année universitaire 2019-2020

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Nous tenons à remercier tout d'abord, Allah qui nous a donné la force et le courage pour terminer nos études et élaborer ce modeste travail.

*Nous remercions chaleureusement notre encadrante **Mme.ZEMRI KHalida** Pour son aide et ses précieux conseils qu'il nous a prodigué durant la réalisation de ce mémoire.*

Nous remercions ceux qui ont laissé leur travail pour nous apporter de l'aide.

Nous remercions notre responsable de la spécialité

***Pr. HARIR Noria** ainsi que les membres du jury*

Dr Kanoun Khadoudja

Qui nous en fait l'honneur d'accepter de participer à cette soutenance.

*Nous remercions la patiente **NETAH Manel** et sa maman pour leur gentillesse, et leur participation aux questionnaires qui ont aidé à rendre ce mémoire plus vivant.*

Dédicace

Je dédie en premier lieu, ce modeste travail qui est ma fierté de toutes mes années d'étude.

*A ma chère **Mère***, qui est le guide vigilant de ma vie, merci pour ton amour, tes efforts et
tes encouragements bien vaillants.

*A mon cher **Père***, qui est mon soutien dans la vie, merci de n'avoir cessé à m'encourager tout
au long de mes années d'études.

*A mes chers **frères*** Chamseddin et Haroune et Rayen et *mes chères **sœurs*** Nihed et Soulef et
Amina à qui je souhaite un avenir radieux plein de réussite.

*A ma **grand-mère** et mes **tantes** Noria, Zouaouia, Arbia, Nacera et Alia et à **toute la famille***

Que ce modeste travail, soit l'expression de ma reconnaissance envers vous,

Vous ! Que vous ne m'avez jamais oublié dans vos prières.

Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

A ma **collègue** SIRAT Houda Imene et à **toute sa famille**.

A mes **meilleures amies**.

A mon **fiancé** CHAREF Abdelkader,

Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur.

A tous mes amis ainsi toute la promotion **2^{ème} année Master Biochimie Immunologie**.

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.

A toutes celles et ceux qui me donnent des raisons d'être ce que je suis et surtout d'être moi-
même.

Ahlem

Dédicace

A mes très chers parents SIRAT Kada et BENALI Saliha

A ceux qui m'ont tout donné sans compter, à ceux qui m'ont soutenue toute ma vie, Aucun dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez endurés pour mon éducation, et mon bien être.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Vos prières et douae ont été pour moi un grand soutien moral tous au long de mes études. J'espère rester toujours digne de votre estime.

Puisse ALLAH le tout puissant vous préserve du mal, vous comble de santé, de bonheur et vous accorde longue vie que vous puissiez me guider vers d'autre pas si sereinement et affectueusement.

A mon cher frère SIRAT Mohammed Toufik

Mon frère, mon compagnon, qui a joué un rôle dans ma réussite.

J'ai toujours l'habitude de le chercher pour m'aider dans mes études,
Merci énormément pour la joie que tu m'as procurée et pour ton aide et ta générosité
Bénié soit-tu, puisse Dieu te combler de bonheur, de santé et te procurer longue vie

A ma grande mère Zohra et mon grand-père BENALI Kadour

A mes oncles et tantes, cousins et cousines :

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

A mes très chers amis :

Amina Y, Amine N, Ghizlen C, Hanane B, Noamane D, Ilies T, Imene S, Imene B, Ishak O.

A toutes les heures qu'on a passées ensemble, à nos moments de fous rires, en témoignage de l'amitié
qui nous unit et des souvenirs qu'on a accumulés

Nous avons étudié ensemble, nous avons travaillé dur, trébuché et combattu ensemble pour être enfin
diplômés !

Je vous dédie ce travail et je souhaite nous restions unies et fidèle à notre amitié.

A ma chère amie et mon binôme Tayebi Ahlem et sa famille.

Ainsi qu'à toute la promotion 2ème année Master Biochimie Immunologie 2019-2020.

A mes collègues et à tout qui compulse ce modeste travail.

A mes meilleures amies, A tous ceux que j'aime, ceux qui m'aiment et me respectent.

Enfin mon plus profond respect va tous droit à mes aimables professeurs dans tous les cycles de ma
scolarité qui mon éclairé la voie du savoir.

Imene

Résumé

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie rare du tissu soutenant les organes (tissu conjonctif) et des petites artères (artérioles) dont la principale caractéristique est un durcissement de la peau. Le plus souvent elle est observée chez le sexe féminin. Dans la majorité des cas, les premiers signes de sclérodermie systémique apparaissent vers l'âge de 40-50 ans, mais dans des cas très rares on peut l'observer chez l'enfant. C'est le cas de notre patiente, Manel est une jeune adolescente de 18 ans, elle est diagnostiquée d'une sclérodermie depuis son jeune âge.

Ces premiers signes ont apparu à l'âge de 8ans, initialement le phénomène de Raynaud, ensuite un œdème des mains, suivi d'une sclérose de la peau des mains et des douleurs articulaires.

A l'âge de 9 ans elle s'est opérée d'un abcès appendiculaire. Une longue période de rémission, où l'évolution s'est ralentie pendant les quelques années de l'enfance pour s'éclater à nouveau au début de l'adolescence. A l'âge de 17ans des périodes de poussée très rapprochées et une évolution rapide marquée par une atteinte de l'œsophage (reflux gastro-œsophagien), une atteinte pulmonaire (fibrose, hypertension pulmonaire) et l'apparition des tégangiectasies (petites dilatations des vaisseaux au niveau de la peau).

Son bilan sanguin présente toujours une baisse dans le taux des érythrocytes évoquant des anémies permanentes, une baisse des globules blancs d'où la faiblesse de défense immunitaire ainsi qu'une vitesse de sédimentation (VS) et un CRP élevés qui montre une inflammation chronique. ScS est une maladie très douloureuse et handicapante, la prise en charge du malade doit être multidisciplinaire.

Pour le cas de Manel la thérapie semble être défectueuse, l'évolution de la maladie n'est pas stoppée ni ralentie, la douleur n'est pas apaisée et la qualité de vie n'est pas améliorée.

Mots clés : La sclérodermie systémique (ScS), phénomène de Raynaud, fibrose, collagène, inflammation.

Abstract

Systemic scleroderma (SSc) is a rare disease of the tissue supporting organs (connective tissue) and small arteries (arterioles), the main feature of which is hardening of the skin. Most often, it is observed in the female sex. In the majority of cases, the first signs of systemic scleroderma appear around the age of 40-50 years, but in very rare cases, it can be seen in children, as is the case with our patient. Manel is an 18-year-old teenage girl diagnosed with scleroderma from a young age.

These first signs appeared at the age of eight, initially Raynaud's phenomenon, then hand edema, followed by sclerosis of the skin of the hands and joint pain.

When she was nine, she operated on for an appendicular abscess. A long period of remission, where progress slows down during the few years of childhood to break out again in early adolescence. At the age of 17 years, periods of very close outbreak and a rapid evolution marked by damage to the esophagus (gastroesophageal reflux), pulmonary damage (fibrosis, pulmonary hypertension) and the appearance of telangiectasias (small dilations of the vessels in the skin).

His blood test still shows a drop in the level of erythrocytes, which causes permanent anemia, a drop in white blood cells hence the weakness of the immune defense as well as a high sedimentation rate (ESR) and CRP, which shows chronic inflammation. ScS is a very painful and disabling disease; the management of the patient must be multidisciplinary.

In Manel's case, the therapy is really untargeted and insufficient, the progression of the disease is not stopped or slowed down, the pain is not alleviated and the quality of life is not improved.

Keywords: Systemic sclerosis (SSc), Raynaud's phenomenon, fibrosis, collagen, inflammation.

الملخص

التصلب الجهازى (SSc) هو مرض نادر يصيب الأعضاء الداعمة للأنسجة (النسيج الضام) والشرابين الصغيرة (الشرابين)، وتتمثل السمة الرئيسية له في تصلب الجلد. غالبًا ما يتم ملاحظته في الجنس الأنثوي. في معظم الحالات، تظهر العلامات الأولى لتصلب الجلد الجهازى في سن 40-50 عامًا، ولكن في حالات نادرة جدًا يمكن رؤيتها عند الأطفال، مثل مريضنا. منال فتاة تبلغ من العمر 18 عامًا تم تشخيص إصابتها بتصلب الجلد منذ صغرها.

ظهرت هذه العلامات الأولى في سن الثامنة، في البداية ظاهرة **رينود**، ثم وذمة اليد، يليها تصلب جلد اليدين وآلام المفاصل.

في سن التاسعة، أجريت لها عملية جراحية لخراج الزائدة الدودية. فترة طويلة من الهدوء، حيث تباطأت الأعراض خلال سنوات الطفولة القليلة لتندلع مرة أخرى في مرحلة المراهقة المبكرة. في سن السابعة عشر، تكون فترات تفشي المرض متقاربة للغاية وتطور سريع يتميز بتلف المريء (ارتداد معدي مريئي)، وتلف رئوي (تليف، ارتفاع ضغط الدم الرئوي) وظهور توسع الشعيرات (توسع صغير في أوعية في الجلد).

تحاليل الدم تظهر انخفاضًا في مستوى كريات الدم الحمراء مما يؤدي إلى فقر الدم الدائم، وانخفاض في خلايا الدم البيضاء ومن ثم ضعف الدفاع المناعي وكذلك ارتفاع معدل الترسيب (VS) و CRP الذي يظهر التهابًا مزمنًا.

SSc هو مرض مؤلم للغاية ومسبب للعجز ، يجب أن تكون إدارة المريض متعددة التخصصات. في حالة منال، إن العلاج غير مستهدف وغير كافٍ للغاية، ولا يوقف تقدم المرض أو يبطئه، ولا يزيل الألم ولا يوجد أي تحسن في نوعية الحياة.

الكلمات المفتاحية: التصلب الجهازى (SSc)، ظاهرة رينود، تليف، كولاجين، التهاب.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations partie I :

- La sclérodémie systémique (ScS)
- Transforming growth factor β (TGF β)
- Human Leucocyte Antigen (HLA)
- Les cellules présentatrices d'antigène (CPA)
- Une forme cutanée limitée (lcSSc)
- Une forme cutanée diffuse (dcSSc)
- Les cellules endothéliales (CE)
- Des anticorps (Ac)
- Les auto-anticorps (auto-Ac)
- L'Interleukine-1 (IL-1)
- Le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α)
- Intercellular adhesion molecule (ICAM)
- Vascular cell adhesion molecule (VCAM)
- *Vascular endothelial growth factor* (VEGF)
- Matrice extracellulaire (MEC)
- Les métalloprotéinases Matricielles (MMP)
- L'alpha Smooth Muscle Actin (α SMA)
- Connective Tissue Growth Factor (CTGF)
- Platelet Derived Growth Factor Receptor (PDGF-R)
- Damage Associated Molecular Patterns (DAMPs)
- Cytomégalo virus (CMV)
- Les Ulcères Digitaux (UD)
- La Pneumopathie Interstitielle Diffuse (PID)
- Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP)
- Acanti-topoisomérase1 (Ac anti-Scl70)
- La Crise Rénale aiguë Sclérodémie (CRS)
- Des Reflux Gastro-Œsophagiens (RGO)
- Pseudo-Occlusion Intestinale Chronique (POIC)
- Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC)
- Mycophénolate Mofétil (MMF)
- le cyclophosphamide (Cy)
- Hepatocyte Growth Factor (HGF)
- Transforming Growth Factor Alpha (TGF α)
- Matrix Metalloproteinase-1/Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 (MMP-1/TIMP-1)
- Matrix Metalloproteinase (MMP)
- Ac Anti-Nucléaire (AAN)

La liste des abréviations partie II

- L'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques (G-CSH)
- Transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT)
- T Cell Receptor (TCR)
- Facteur de stimulation des colonies de granulocytes humain (rhG-CSF)
- cyclophosphamide (Cy)
- American Scleroderma Stem Cell versus Immune Suppression (ASSIST)
- Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma (ASTIS)
- Scleroderma : Cyclophosphamide or Transplantation (SCOT)
- Intraveineuse (IV)
- Capacité Vitale Forcée (CVF)
- Agent antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM)
- Maladies Auto-immunes et Thérapie Cellulaire (MATHEC)
- International Society for stem Cell Therapy (ISCT)
- Société francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)
- Tissu adipeux (TA)
- Microvésicules (MVs)
- Mixed Lymphocyte Reaction (MLR)
- Indoleamine 2,3 Dioxygenase (IDO)
- Progéniteurs endothéliaux (PE)
- Myeloid Angiogenic Cells (MAC)
- Endothelial Colony Forming Cells (ECFC).
- Adipose Tissue Derived Cell (ATDC)
- Mouth Handicap in Systemic Sclerosis Scale (MHISS)
- Plasma Riche en Plaquettes (PRP)
- Adipose stem/stromal cells (ASC)
- Fraction vasculaire stromale (SVF)
- Cellules stromales multipotentes (MSC)
- Acide hyaluronique (HA)
- American College of Rheumatology (ACR)
- Manus (Mesenchymal stromal cells for Angiogenesis and Neovascularization in

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Un schéma représentant un modèle hypothétique de la pathogénie de la SSc avec ses différentes composantes.....	17
Figure 2: Formes cutanées diffuses (à gauche) et limitées (à droite) de ScS. (Denton et Khanna 2017)	19
Figure 3: Formes cliniques de ScS selon Leroy et Medsger, 2001. (LeRoy et Medsger 2001) ...	20
Figure 4: Formes cliniques de ScS selonVEDOSS.....	22
Figure 5: capillaroscopie avec mégacapillaires (a)et raréfaction des capillaires (b).	23
Figure 6: Différents aspects cliniques du handicap de la main sclérodermique(Magalon 2018) .	25
Figure 7: Cinétique de reconstitution des sous populations immunes après greffe de CSH.	35
Figure 8: Modèle de la reconstitution du répertoire TCR après auto-CSH. (Massey, Sutton et al 2018)	37
Figure 9 : Les principaux traitements reçus par le patient au cours du protocole d'autogreffe sont résumés dans la figure ci-dessous).(Swart et al 2017)	39
Figure 11: Courbe de Kaplan-Meier évaluant la survie globale des patients de l'essai SCOT. ...	43
Figure 12: Critères minimums de définition des CSM selon l'ISCT.....	48
Figure 13: Principaux modes d'action paracrine des CSM	49
Figure 14: Fonctions immunomodulatrices des CSM (Nauta 2007).	52
Figure 15: Guérison progressive des ulcères digitaux après injection de TA autologue (N. e. Del Papa, Regional implantation of autologous adipose tissue-derived cells induces a prompt healing of long-lasting indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis 2015).....	57
Figure 16: Isolement stromal / cellules souches dérivé du tissu adipeux. (Gimble, et al. 2013)..	59
Figure 17 : Evolution de la sclérodermie systémique (cas de Manel)	72

LISTE DES Tableaux

Tableau 1: classification de la sclérodermie systémique (selon le Roy) ¹ (Allanore, Physiopathologie de la sclérodermie systémique 2016)	9
Tableau 2: Fréquence et corrélations cliniques des auto-anticorps contre la sclérodermie systémique (SSc). (Kayser et Fritzler 2015)	15
Tableau 3: Critères diagnostiques de la ScS selon l'ACR définis en 1980. (Denton et Khanna 2017).....	18
Tableau 4: Critères de classification ACR/EULAR de la Sclérodermie Systémique en 2013	21
Tableau 5: Résumé des 3 principaux essais contrôlés randomisés entre l'auto-CSH et le Cy dans la ScS adapté d'après Del Papa et al. (N. P. Del Papa 2018).....	44
Tableau 6 : l'histoire de la maladie	68
Tableau 7 : Les tests effectués à partir de 2019 :	69
Tableau 8 : les résultats de test sanguin 1	70
Tableau 9 : les résultats de test sanguin 2	71
Tableau 10 : les résultats de test hormonologique	71

Table de matière

Sommaire	
Remerciements	
Dédicaces	
Résumé	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale	1

PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

<i>Chapitre I : généralités et physiopathologie de la sclérose dermique</i>	
I. Définition et épidémiologie.....	6
II. La physiopathologie.....	6
II.1 Facteurs génétiques et environnementaux.....	6
II.2 Mécanismes physiopathologiques	8
II.2.1 Atteinte vasculaire :.....	9
II.2.2 Signaux pro-fibrosants.....	11
II.2.3 Désordres immunitaires.....	14
III. Diagnostic et classification	17
III.1 Les éléments de diagnostics	18
III.2 Critères de classification.....	18
III.2.1 Critères ACR 1980	18
III.2.2 Critères de Leroy et al 1988	18
III.2.3 Critères de Leroy et Medsger 2001.....	19
III.2.4 Critères de Maricq et Valter 2004.....	20
III.2.5 Critères de Nadashkevich, Davis et Fritzler 2004	20
III.2.6 Critères du groupe canadiens de recherche sur la sclérodermie 2007 Hudson et al	20
III.2.7 Critères ACR/EULAR 2012	20
III.2.8 VEDOSS : VeryEarlyDiagnosis Of SystemicSclerosis :	22
III.2.8.1 Recherche dans le sang d'auto-anticorps	22
III.2.8.2 Capillaroscopie péri-unguéale	23
IV. Symptomatologie	23

IV.1	Atteinte cutanée.....	23
IV.2	Atteinte oro-faciale.....	25
IV.3	Atteinte pulmonaire	25
IV.4	Atteinte cardiaque.....	26
IV.5	Atteinte rénale	26
IV.6	Atteinte digestive	27
IV.7	Atteinte de l'appareil locomoteur	27
V.	Evolution et pronostic	28
VI.	Traitements	29
VI.1	Traitements symptomatiques.....	29
VI.1.1	Phénomène de Raynaud	29
VI.1.2	Ulcères digitaux et calcinoses	30
VI.1.3	Manifestations digestives	30
VI.1.4	Crise rénale sclérodermique:	30
VI.1.5	HTAP.....	31
VI.1.6	Arthromyalgies	31
VI.2	Traitements immunomodulateurs.....	31
Chapitre II : Définition et épidémiologie		
I.	Les thérapies cellulaires appliquées à la SCS	34
I.1	Thérapie cellulaire par voie systémique	34
I.1.1	Autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques.....	34
I.1.1.1	Rationnel Mécanistique	34
I.1.1.2	Reset immunologique	34
I.1.1.3	Rôle de la lymphopénie et de la thymopoïèse.....	36
I.1.1.4	Rôle des lymphocytes T régulateurs	37
I.1.1.5	Protocole de l'autogreffe de CSH appliqué à la SCS	37
I.1.1.5.1	Mobilisation.....	37
I.1.1.5.2	Collecte et cryopréservation des CSH	38
I.1.1.5.3	Conditionnement	38
I.1.1.5.4	Greffe de CSH	38
I.1.1.6	Un traitement validé suite à des essais cliniques randomisés concluants. 39	
I.1.1.7	Enjeux actuels	44
I.1.1.7.1	Meilleur screening des patients	44

1.1.1.7.2	Optimisation du protocole thérapeutique	46
1.1.1.7.3	Immunomonitoring et Biobanques	47
1.1.2	Cellules Souches Mésoenchymateuses allogéniques par voie IV.....	48
1.1.2.1	Définition.....	48
1.1.2.2	Propriétés.....	49
1.1.2.2.1	Effet régénératif	49
1.1.2.2.2	Effet pro-angiogénique	50
1.1.2.2.3	Effet anti-fibrotique	50
1.1.2.2.4	Effet Immunomodulateur/Anti inflammatoire.....	51
1.1.2.3	Essais dans la ScS.....	53
1.2	Thérapies cellulaires par voie locale	53
1.2.1	Tissu Adipeux non manipulé	55
1.2.1.1	Définition.....	55
1.2.1.2	Propriétés.....	55
1.2.1.3	Essais et résultats dans la ScS	56
1.2.1.3.1	Handicap de la main.....	56
1.2.1.3.2	Handicap du visage	57
1.3	Adipose stem/stromalcells (ASC):	58
1.3.1	Définition :	58
1.3.1.1	Essais et résultats dans la SCS.....	59
PARTIE II : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE		
Chapitre III : matériels et méthodes		
I.	OBJECTIF	64
II.	Cadre de l'étude	64
III.	Type et durée d'études.....	64
IV.	Population d'études.....	64
V.	Les variables étudiées.....	64
VI.	La méthodologie entreprise.....	64
VII.	Saisie et Analyse des données.....	65
Chapitre IV : Résultats et discussion		
I.	Résultats.....	67
1.1	Présentation de la patiente.....	67
1.2	L'histoire de la maladie :	68
1.2.1	Les tests effectués à partir de 2019 :	69

1.2.2	Diagnostic actuel.....	70
1.3	Test sanguin et immunologique	70
1.4	Test hormonologique.....	71
1.5	Le traitement de base pendant ces hospitalisations.....	72
1.6	Le dernier traitement prescrit à Manel	72
1.6.1	ERATAN Blostantan 125mg	72
1.6.2	FUMARATE FERREUX 200mg.....	73
1.6.3	PRECORTYL® 5 MG	73
1.6.4	VITAMINE D ₃ BON 200 000 U.I. / 1 ml, solution injectable IM en ampoule.....	73
1.6.5	FLIXOTIDE 50 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé.	74
II.	Discussion générale	74
	Conclusion générale.....	77
	Référence bibliographique	
	Annexes	

Introduction générale

La Sclérodermie systémique(ScS) est une maladie systémique du tissu conjonctif caractérisée par une atteinte microvasculaire, une activation du système immunitaire et une fibrose de la peau et des organes internes. Le profil clinique de la sclérodermie est le plus souvent hétérogène, les patients sont classés en deux sous-catégories : la forme limitée ou la forme diffuse de la maladie selon l'étendue de la fibrose cutanée. Bien qu'il y ait eu des améliorations marquées dans le traitement de ses divers symptômes, aucun ne s'est révélé capable d'influer sur son évolution naturelle (Taillefer et al., 2010).

Ces formes diffuses sont plus fréquemment associées à la survenue d'atteintes d'un ou plusieurs organes : muscle (myosite), rein (crise rénale sclérodermique), poumon (fibrose pulmonaire ou hypertension pulmonaire), cœur (insuffisance cardiaque) et leur pronostic est de ce fait plus réservé que dans les formes limitées. Les formes limitées se compliquent plus rarement d'atteintes viscérales graves et ont classiquement un meilleur pronostic. (Paul Legendre et Luc Mouthon, juin 2015)

La ScS est une maladie auto-immune dont l'étiologie précise est inconnue. Elle serait prédisposée par des facteurs génétiques. Dans certains cas, la maladie peut survenir après une exposition prolongée à des agents chimiques, par exemple à la silice.

La réaction auto-immune attaque principalement trois types de cellules :

- Les fibroblastes dont l'activité est augmentée entraînant une production excessive de collagène dans la peau et les organes internes ;

- Les cellules endothéliales des petits vaisseaux appelés capillaires dont l'oblitération entraîne une ischémie progressive des organes atteints et leur dysfonction ;

- Les lymphocytes qui, en sécrétant des auto-anticorps spécifiques à la maladie, contribuent au développement de la maladie et de ses complications.(Marielle Pelletier et al,2011)

En Amérique du nord, exemple au Québec, on estime que plus de 7 000 personnes sont atteintes de sclérodermie et qu'environ 150 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année, malgré que c'est une maladie rare. Une méta-analyse conclut que les personnes touchées font partie d'une tranche de 15 % de la population ayant la pire qualité de vie en matière de santé (Hudson, 2009). Quatre à six fois plus de femmes que d'hommes souffrent de cette maladie dont les premiers signes apparaissent habituellement dans la quarantaine.

Notre étude va se renseigner d'une seule patiente mais qui n'a pas les quarantaines, elle est plutôt une jeune de 18 ans qui est atteinte d'une sclérodermie systémique depuis son très jeune âge.

L'objectif est tout simplement suivre l'évolution de sa maladie à travers les 10 dernières années, depuis qu'elle a été diagnostiquée.

Notre travail est « étude de cas » de la patiente Manel hospitalisée au niveau du service de médecine interne du CHU de Sidi Bel Abbès.

Cette étude est divisée en deux grandes parties :

- Partie bibliographique divisée en deux chapitres qui expliquent la sclérodermie systémique, ses symptômes, le diagnostic ainsi que le traitement classique à l'aide des molécules et /ou à l'aide de la thérapie cellulaire.

- Partie pratique où nous allons suivre dans le temps l'évolution de la maladie en exploitant le dossier médical de Manel et en servant d'un interrogatoire. Nous allons ensuite discuter les différentes étapes de la maladie, enfin une conclusion pour argumenter nos résultats.



S Y N T H É S E
BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Généralités et physiopathologie de la sclérose dermique

I. Définition et épidémiologie

La sclérodermie systémique (ScS) est une affection généralisée du tissu Conjonctif, des artérioles et des micro-vaisseaux, caractérisée par la survenue de phénomènes de fibrose et d'oblitération vasculaire. (Synthèse à destination du médecin traitant Sclérodermie systémique (ScS) 2017)

Il existe 2 formes principales de ScS : une forme cutanée diffuse qui se caractérise par une atteinte proximale des membres et/ou de la peau du tronc, et une forme cutanée limitée où la sclérose cutanée est limitée aux extrémités des membres. (Synthèse à destination du médecin traitant Sclérodermie systémique (ScS) 2017)

C'est une maladie répondant à la définition des maladies rares, dont la prévalence en Algérie est estimée entre 3 à 24 cas pour 100 000 habitants.

Elle atteint avec prédilection les femmes (3 à 8 femmes pour 1 homme). La maladie peut survenir à tout âge mais il existe un pic de fréquence entre 45 et 60 ans. Chez l'enfant, la ScS est extrêmement rare et représente moins de 5% de l'ensemble des ScS. (Synthèse à destination du médecin traitant Sclérodermie systémique (ScS) 2017).

II. La physiopathologie

La Sclérodermie Systémique est une maladie complexe et multifactorielle qui implique des facteurs environnementaux et génétiques de susceptibilité sont, de nos jours, clairement établis. La physiopathologie est dominée par des désordres vasculaires (microangiopathie), inflammatoires et immunologiques (auto-immunité) et des signaux profibrosants. De nombreux médiateurs ayant une action paracrine ou autocrine interviennent, en particulier le TGF β (transforming growth factor β) qui a un rôle de premier plan. Toutefois, les interactions entre les différents acteurs cellulaires et moléculaires sont encore mal élucidées mais elles pourraient jouer un rôle clé dans l'extrême hétérogénéité qui caractérise cette maladie. (Allanore, Physiopathologie de la sclérodermie systémique 2016)

II.1 Facteurs génétiques et environnementaux

Bien que la ScS ne soit pas une maladie génétique, des données convergentes ont montré une susceptibilité génétique dans la SSc. Il existe ainsi un sur-risque familial : risque de récurrence proche de 13% pour les apparentés de premier degré et de 15% pour les frères et sœurs. Cependant, une étude réalisée sur des jumeaux (42 paires dont 24 monozygotes) a montré une faible concordance pour l'expression clinique de la maladie (4,7 %) ce qui indique

que la prédisposition génétique est insuffisante pour expliquer le développement de la maladie et suggère un rôle pour les facteurs environnementaux et les influences épigénétiques.

Outre les facteurs génétiques, certains facteurs professionnels et environnementaux jouent un rôle propre dans la physiopathologie de la ScS. Parmi les mieux documentés, l'exposition environnementale à certains toxiques tels que la silice, certaines poussières de pierre, les solvants organiques (L'imputabilité des solvants organiques a été démontrée dans une méta-analyse et celle des prothèses mammaires a été infirmée), les résines, Le mécanisme actuellement retenu repose sur la pénétration cutanée et pulmonaire de ses substances responsables d'une inflammation chronique avec formation de radicaux libres et à terme du développement de la fibrose.

Les facteurs génétiques, ainsi que les facteurs environnementaux, contribuent au risque de ScS avec les gènes HLA (Human Leucocyte Antigen) qui aurait la plus forte influence sur la sensibilité aux ScS, et ces allèles ont un effet encore plus fort au sein des sous-ensembles d'auto-anticorps spécifiques aux SSc. Ces allèles HLA codent pour des variations dans les sillons de liaison à l'antigène des molécules HLA qui déterminent leur affinité de liaison pour des antigènes spécifiques présentés aux cellules T auxiliaires. La présentation aberrante d'auto-peptide ou de peptide étranger via des molécules HLA de classe II sur les cellules présentatrices d'antigène (CPA) conduit à l'activation des cellules T auxiliaires auto-réactives qui jouent un rôle crucial dans l'activation des cellules B, la formation d'auto-anticorps et l'induction d'auto-immunité. Ainsi, les allèles HLA codant pour une séquence de rainure de liaison à l'antigène spécifique sur les CPA reconnaissent un auto-peptide spécifique provoquant l'activation des cellules T auxiliaires et la production d'auto-anticorps.

La présentation médiée par HLA des antigènes étrangers peut activer les cellules T spécifiques des autoantigènes soit en présentant des peptides dérivés d'autoprotéines soit en présentant des peptides homologues aux auto-antigènes mais dérivés de protéines microbiennes. Ce mécanisme, par lequel la séquence d'acides aminés d'un peptide microbien est homologue à la séquence peptidique d'une auto-protéine, provoquant ainsi l'activation des cellules T auxiliaires et conduisant à l'activation des cellules B et à la production d'auto-anticorps contre l'auto-protéine, est appelé mimétisme moléculaire. Le mimétisme moléculaire a été proposé dans la pathogenèse de plusieurs maladies auto-immunes, notamment le SSc.

Enfin, certains patients font des connectivites successives (par exemple lupus puis ScS), suggérant la possibilité d'un déterminant génétique commun à ces pathologies. Des mécanismes épigénétiques impliquant la méthylation de l'ADN ont été mis en évidence au niveau de gènes régulant la synthèse de collagène : la voie du TGF β ou l'activation des lymphocytes T.(Altorok et Kahaleh 2015)

Les facteurs épigénétiques associés à la ScS comprennent les changements dans la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et l'expression des microARN et des longs ARN non codants, qui ensemble entraînent une activation immunitaire aberrante et une fibrose.(Angiolilli, et al. 2018)

La présence de virus dans les tissus SSc et les infections virales agissant comme déclencheur de l'auto-immunité ont été proposées comme facteurs de risque environnementaux dans la pathogenèse des SSc. (Gourh, et al. 2020) ; (Diot 2013).

II.2 Mécanismes physiopathologiques

La ScS est une connectivité d'origine inconnue qui est caractérisée par une fibrose, une activation immunitaire aberrante et une vasculopathie touchant différents organes, en particulier la peau, le poumon, le tractus gastro-intestinal, les reins, le cœur, les articulations et les muscles. La classification la plus utilisée actuellement est celle établie par LeRoy.¹ Elle permet de distinguer une forme cutanée limitée (lcSSc) et une forme cutanée diffuse (dcSSc) dont les caractéristiques sont illustrées dans le tableau 1. Une expression variable de ces trois composantes de la SSC pourrait expliquer l'hétérogénéité clinique et pronostique de la maladie.(Zuber, et al. 2006) ; (Allanore, Physiopathologie de la sclérodermie systémique 2016) ; (Allanore et Boileau, Génétique et physiopathologie de la sclérodermie systémique 2011).

Tableau 1: classification de la sclérodermie systémique (selon le Roy)I(Allanore, Physiopathologie de la sclérodermie systémique 2016)

Signes ou symptômes	Forme cutanée diffuse (dcSSc)	Forme cutanée limitée (lcSSc)
Atteinte cutanée	Atteinte cutanée de la racine des membres et du tronc	Atteinte cutanée limitée aux extrémités : - des doigts jusqu'aux coudes - des orteils jusqu'aux genoux - au-dessus des clavicules (tête et cou)
Phénomène de Raynaud	Début < 1 an avant le début de l'atteinte cutanée	Ancien
Crissement des tendons	Peut être présent	Absent
Autre atteinte d'organes	Précocité et fréquence élevée de : - atteinte interstitielle pulmonaire - crise hypertensive rénale - atteinte myocardique - atteinte gastro-intestinale	Risque d'HTAP d'apparition tardive avec ou sans : - atteinte interstitielle pulmonaire (plus rare que dans la dcSSc) - névralgie du trijumeau - calcifications sous-cutanées - télangiectasies
Anticorps associés	Anticorps anti-topo-isomérase I (Scl 70) (30% des patients) En général absence d'anticorps anticentromère	En général absence d'anticorps anti-topo-isomérase I (Scl 70) Fréquence élevée d'anticorps anticentromère (70-80% des patients)

II.2.1 Atteinte vasculaire :

Les anomalies vasculaires observées au cours de la ScS sont précoces et concernent principalement la microcirculation (artérioles et capillaires). L'atteinte du réseau microvasculaire et l'activation des cellules endothéliales (CE) semblent être un des éléments clés et précoces dans la pathogénie de la ScS. Des travaux histologiques ont en effet montré que les lésions initiales siègent au niveau de l'endothélium et précèdent souvent la fibrose, comme en témoigne le phénomène de Raynaud qui est le premier signe clinique de la maladie.

Plusieurs facteurs sont mis en cause dans l'activation et l'apoptose endothéliales parmi lesquels figurent les auto-anticorps (auto-Ac) anti-CE, l'hyperproduction d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'Interleukine-1 (IL-1) et le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α). La cible de ces anticorps (Ac) n'est pas encore bien définie et leur rôle pathogène n'est toujours pas clairement établi.

Conduit à l'expression de molécules d'adhésion (dont ICAM [intercellular adhesion molecule], VCAM [vascular cell adhesion molecule], des sélectines) à la surface des cellules endothéliales qui favorisent le recrutement des cellules inflammatoires.

La synthèse de modulateurs du tonus vasculaire est également perturbée avec un excès de synthèse d'endothéline et une moindre production de monoxyde d'azote et de prostacyclines, ce qui perturbe les fonctions de contrôle du tonus et de la perméabilité vasculaires, et l'action antithrombotique physiologique de l'endothélium.(Allanore, Physiopathologie de la sclérodermie systémique 2016)

Un autre acteur important est le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), dont la synthèse est stimulée par la perméabilité endothéliale accrue et les phénomènes d'hypoxie. Son action qui pourrait représenter une tentative de réparation des dégâts vasculaires, est cependant insuffisante et/ou inefficace ; ceci peut être illustré par l'augmentation des concentrations sériques de VEGF corrélée à la présence de plaques avasculaires (visualisées en capillaroscopie périunguée). Le VEGF pourrait également représenter un lien moléculaire entre l'atteinte vasculaire et la fibrose.(Manetti et al, Overexpression of VEGF165b, an inhibitory splice variant of vascular endothelial growth factor, leads to insufficient angiogenesis in patients with systemic sclerosis 2011) ; (Manetti, Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to endothelial dysfunction and dermal fibrosis in systemic sclerosis 2017).

Par ailleurs, des mécanismes pro-angiogéniques sont mis en place pour compenser l'ischémie vasculaire. Ainsi on retrouve une élévation des taux circulants de cytokine pro-angiogénique telle que le VEGF et de progéniteurs endothéliaux dans le sang périphérique des patients sclérodermiques.

Il est important de noter que les études s'intéressant au nombre de progéniteurs endothéliaux dans la ScS sont discordantes en termes de résultats et ceci s'explique notamment par l'hétérogénéité des populations endothéliales étudiées.

Cependant, ces réponses pro-angiogéniques, qui pourraient représenter une tentative de réparation des dégâts vasculaires, s'avèrent insuffisantes et/ou inefficaces. En effet, d'autres facteurs aux propriétés anti-angiogéniques (endostatine, thrombospondine 1 et CXCL4) sont up-régulés chez les patients sclérodermiques. De même, Manetti et al, ont rapporté un switch d'isoforme du VEGF pro angiogénique (VEGF165) vers un isoforme antiangiogénique (VEGF165b). Il a également été proposé que la capacité de néovascularisation de progénitures

endothéliales issues de patients atteints de ScS soit diminuée, participant ainsi au déficit de la vasculogénèse compensatoire.

Une autre hypothèse est que les progéniteurs endothéliaux, une fois recrutés sur le site vasculaire endommagé, sont exposés au TGF β et se trans-différencient en myofibroblastes. Ce phénomène de transition endothélio-mésenchymateuse, impliquant notamment les voies de signalisation TGF β , Wnt, Notch, semble être une anomalie précoce et réversible dans la maladie qui pourrait contribuer à la fibrose tissulaire et fait actuellement l'objet d'études comme cible thérapeutique potentielle. Il existe donc une dysrégulation angiogénique majeure associée à la ScS.

La dysfonction endothéliale semble étroitement liée à la dysfonction fibroblastique et les anomalies microcirculatoires dans la ScS constituent le premier moyen au développement de la fibrose.

II.2.2 Signaux pro-fibrosants

L'aboutissement de la séquence pathogénique de la ScS est la fibrose. Elle peut toucher différents organes mais débute habituellement au niveau du derme profond de la peau. Cette fibrose est définie par l'accumulation de matrice extracellulaire (MEC). Elle résulte d'une synthèse exagérée de composants de la MEC, mais des défauts de résorption et des modifications de sa composition et de son organisation contribuent à sa progression. Les dépôts de collagène, mais aussi d'acide hyaluronique de glycosaminoglycanes ou de fibronectine, forment un tissu conjonctif épais et rigide qui détruit l'architecture d'origine et perturbe les fonctions du tissu.

De nombreux médiateurs contribuent à l'activation fibroblastique observée dans la SSc. Le TGF β est toutefois considéré comme le facteur régulateur central des processus de fibrose.(Allanore, Physiopathologie de la sclérodermie systémique 2016)

La fibrose, caractérisée par un dépôt excessif de MEC dans la peau, les poumons et d'autres organes, est l'une des caractéristiques les plus importantes de la SSc. L'activation transitoire des fibroblastes, les amenant à proliférer et à produire une quantité élevée de MEC, est essentielle pour la fibrose. De nombreuses différences entre les fibroblastes de la peau de volontaires sains et de patients avec une ScS ont été démontrées, en particulier une augmentation de l'expression du collagène de type I, III, VI et VII, de la fibronectine, des glycosaminoglycanes et d'inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases. Il a été démontré que la transcription du gène codant pour le collagène de type I est augmentée dans les fibroblastes

de patients avec une SSc. Alors que l'activation des fibroblastes est nécessaire pour induire une déposition excessive de MEC, on pense actuellement que cette activation n'est pas intrinsèque aux fibroblastes, mais est induite et orchestrée par de nombreuses autres cellules (lymphocytes, macrophages, cellules endothéliales) qui agissent directement ou indirectement par l'intermédiaire de plusieurs facteurs de croissance et de cytokines, dont les plus importants sont le TGF- β , l'IL-4, l'IL-13, le CTGF, le PDGF et le MCP-1

Le TGF- β est un stimulateur très important, voire le plus important, de la synthèse par les fibroblastes du collagène et d'autres protéines de la matrice extracellulaire comme la fibronectine et les protéoglycanes. Il est considéré comme un facteur essentiel de la pathogénie de la sclérodermie. De plus, le TGF- β inhibe la dégradation de la MEC en diminuant la synthèse des métalloprotéinases (MMP) et en augmentant la synthèse des inhibiteurs des MMP. Il interagit avec deux récepteurs transmembranaires (type I et II) qui sont co-exprimés sur de nombreuses cellules, y compris les cellules mésenchymateuses et endothéliales. (Zuber, et al. 2006)

Les dépôts de composants de la MEC forment un tissu conjonctif épais et rigide qui détruit l'architecture du tissu. La fibrose peut toucher différents organes mais débute habituellement au niveau du derme profond de la peau.

Le fibroblaste, cellule clé des tissus conjonctifs, est à l'origine de cette hyperproduction de MEC. En effet, ils acquièrent un phénotype « myofibroblastique » exprimant l'alpha Smooth Muscle Actin (α SMA). Ce phénotype particulier augmente leur capacité proliférative, leur motilité et leur capacité à synthétiser le collagène.

Toutefois le TGF β est considéré comme le facteur régulateur central dans les processus de fibrose. En effet, on assiste à une activation permanente de la cascade du TGF β au niveau des fibroblastes chez les patients sclérodermiques. Ceci est lié à la transcription autonome et dérégulée des gènes du procollagène et du Connective Tissue Growth Factor (CTGF), habituellement sous la dépendance du TGF β . Ainsi l'accumulation de la forme phosphorylée de SMAD3, même en l'absence de TGF β , dans les fibroblastes aboutit à la transcription du gène Collagène type I alpha 2 (COL1A2). C'est pourquoi le CTGF circulant, puisque corrélé à la sévérité de l'atteinte pulmonaire, a été envisagé comme biomarqueur dans la ScS.

D'autre part, il a été noté une surexpression des récepteurs au TGF β type I et II à la surface des fibroblastes de patients sclérodermiques, ce qui pourrait accroître leur sensibilité

au TGF β circulant activant de manière excessive cette voie et conduisant à une synthèse excessive de MEC. Ainsi il n'y aurait pas une production excessive de TGF β mais un dérèglement de sa synthèse et de ses récepteurs, qui favorisait une activation autocrine.

Parmi les autres molécules incriminées dans l'activation des fibroblastes, l'interleukine-4 (IL4), cytokine produite par les lymphocytes Th-2, est trouvée en excès chez les patients sclérodermiques, où elle stimule la croissance fibroblastique et le dépôt tissulaire de MEC. Cet effet passe en partie par la synthèse d'autres cytokines pro-fibrosantes telles que la MCP-1 par les fibroblastes, amplifiant le phénomène.

Une démonstration du rôle pathogène de l'IL-4 est également fournie par l'étude du modèle murin de ScS « tight skin » (Tsk1/+) où une activation constitutive de la voie de signalisation de l'IL-4 est montrée comme responsable de la fibrose, réversible après administration d'Ac anti-IL-4. Un excès de sérotonine est également observé dans la ScS, contribuant à la prolifération des fibroblastes et leur synthèse de collagène.

Un autre médiateur de l'activation fibroblastique dans la ScS pourrait être l'ET-1. Cette puissante molécule vasoactive, impliquée dans la physiopathologie de la ScS, a été montrée comme participant à la transformation myofibroblastique, à la synthèse de collagène et à l'inhibition de Métalloprotéinases Matricielles (MMP).

Les CE participent elles-aussi au développement de la fibrose dans la ScS via la sécrétion de TGF β qui stimule la synthèse de collagène et la transition endothélio-mésenchymateuse. Ce phénomène a été décrit chez les patients sclérodermiques par Manetti et al. et se manifeste par l'expression de marqueurs myofibroblastiques à la surface des CE (α SMA, collagène type I) et l'acquisition d'un phénotype contractile.

Il a également été montré dans la ScS la présence d'Ac anti-PlateletDerivedGrowthFactorRécepteur (PDGF-R), capables d'activer la voie du PDGF, entraînant une différenciation myofibroblastique et la synthèse excessive des collagènes de la MEC.

Enfin, on note dans la ScS, une perte de l'expression de micro-ARN régulant la production de collagène par les fibroblastes tels que mir-29a, mir-150 et mir-let7a.

Globalement, l'activation de fibroblastes de patients sclérodermiques aboutit à une transdifférenciation en myofibroblastes, responsables d'une synthèse excessive et

incontrôlable de composants de la MEC et de molécules pro-fibrosantes (TGF β , MCP-1, CTGF) responsables du développement des lésions de fibrose.

II.2.3 Désordres immunitaires

Au cours de la ScS, des anomalies de l'immunité innée et adaptative sont constatées et sont à l'origine d'un infiltrat inflammatoire polymorphe mais également de la production d'auto-Acsériques dirigés contre plusieurs antigènes intracellulaires sont présents chez plus de 95% des patients et sont considérés comme une caractéristique de la SSc,y compris l'anti-topoisomérase 1 (ATA), l'anti-centromère (CENP) et l'anti-ARN polymérase III, En outre, plusieurs autres auto-anticorps peuvent être détectés, notamment anti-U3-RNP / fibrillarine, anti-Th / To et anti-ARN-polymérase I et II qui produisent souvent une coloration nucléolaire par immunofluorescence indirecte (IIF) et anti -U11 / U12 RNP. Ils sont des biomarqueurs utiles pour le diagnostic précoce de la SSc et sont associés à des manifestations cliniques distinctes.

Tableau 2: Fréquence et corrélations cliniques des auto-anticorps contre la sclérodermie systémique (SSc).(Kayser et Fritzler 2015)

	% de fréquence en SSC	Sous-type de maladie	Association cliniques	Pronostic
Anti-centromère	20-38	lcSSC	Hypertension artérielle pulmonaire	Meilleur pronostic
Anti-topoisomérase I	15-42	dcSSC	Fibrose pulmonaire. Atteinte cardiaque	Pire pronostic!
Anti-ARN polymérase III	5-31	dsSSC	Crise rénale. Frottements des tendons, synovite, myosite, contractures articulaires.	Augmentation de la mortalité
Anti-U3RNP (fibrillarine)	4-10	dcSSC	Crise rénale et atteinte cardiaque	Mauvais pronostic, en particulier chez les afro-Américains
Anti-Th/To	1-13	lcSSC	Fibrose pulmonaire et crise rénale.	Mauvais pronostic
Anti-U11/U12 RNP	3.2	-	Phénomène de raynaud Atteinte gastro-intestinale	Augmentation de la mortalité

Il a été démontré que la peau des patients présentant une SCS débutante se caractérise par un infiltrat de monocytes et macrophages. Cet infiltrat est la conséquence de l'activation de l'immunité innée par la libération de signaux de dangers appelés Damage AssociatedMolecular Patterns (DAMPs).

Le rôle des mastocytes a également été suggéré, car ils pourraient être à l'origine de la production d'histamine et d'IL-4, cytokines pro-fibrosantes. Les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes issues de cette première phase de stimulation du système immunitaire font le lien avec l'immunité adaptative, activant à leur tour les lymphocytes T et B. Ainsi, des lymphocytes T CD4+ activés se retrouvent précocement au contact de

fibroblastes dermiques et auraient un rôle dans l'activation de ces derniers. Ceci est particulièrement associé aux formes rapidement évolutives de SSc avec un score de Rodnan élevé.

Concernant le profil cytokinique associé à cet infiltrat lymphocytaire tissulaire, il semble plutôt orienté vers un profil Th-2, avec notamment une sécrétion d'IL-4, IL-13 et IL-10 capables de stimuler la synthèse de collagène, de manière directe en activant la transcription de COL1A2 ou via l'activation de la voie TGF β . L'orientation vers un profil Th-2 a été confirmée avec l'observation de taux circulants élevés d'IL-4 et d'IL-13 dans le sérum des patients. Un tel profil favorise la production d'auto-Ac par les lymphocytes B. Toutefois, une balance Th-1 prédominante a aussi été décrite, notamment au sein des cellules mononuclées circulantes. Il semblerait que le profil de sécrétion cytokinique Th-1/Th-2 soit donc variable dans la ScS. (HO, et al. 2014) ; (Mehra, et al. 2013)

Le rôle de l'immunité adaptative dans la pathogénèse de la maladie est indéniable puisque la majorité des patients atteints de ScS ont des auto-Ac détectables dans le sérum, certains ayant pour cible des cellules (fibroblastes et cellules endothéliales) ou molécules clés (PDGFR, l'ET-1, le VEGF, la fibrilline, les MMP) dans le développement de la maladie. Cependant, le rôle pathogène des lymphocytes B ou des auto-Ac n'a, à ce jour, pas été démontré dans la ScS. (Mehra, et al. 2013)

Par ailleurs, des taux anormalement élevés de B-cellactivating factor (BAFF) ont aussi été observés dans la ScS et semblent corrélés à la sévérité de l'atteinte cutanée. En outre, les lymphocytes B activés produisent de grandes quantités d'IL-6, cytokine pro-inflammatoire,

Capable d'activer les myofibroblastes et d'induire également la production de collagène. Cette cytokine pourrait constituer une cible thérapeutique dans la ScS. Les lymphocytes B sont également à l'origine d'une production excessive de TGF- β , amplifiant la synthèse excessive de MEC par les fibroblastes activés. Les mécanismes conduisant à l'exposition d'antigènes cibles et à la rupture de tolérance à l'origine de la production d'auto-Ac restent la partie à élucider. De plus, une des protéines du cytomégalovirus (CMV) dénommée UL94 est la cible d'anticorps qui ont la capacité de se lier aux fibroblastes et d'augmenter la production de collagène. Cette démonstration établit un lien très intéressant entre un agent infectieux, la réponse immune spécifique contre cet agent et des modifications

du métabolisme des fibroblastes dans un sens profibrotique.(Shima et al 2010) ; (Bosello et al 2011)

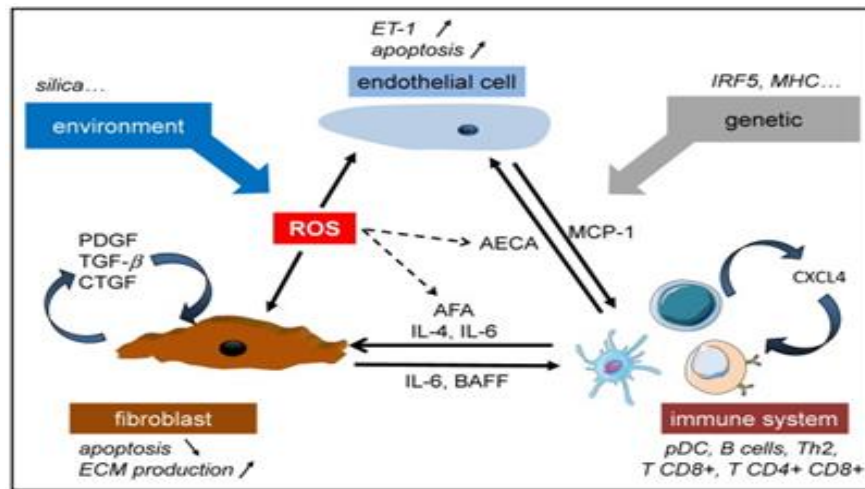


Figure 1: Un schéma représentant un modèle hypothétique de la pathogénie de la SSc avec ses différentes composantes.

III. Diagnostic et classification

Développe le Professeur Marie-Sylvie Doutre, un bilan sanguin et des examens complémentaires comme une échographie du cœur ou une étude de la fonction respiratoire permettent de savoir s'il y a d'autres organes atteints. Ces examens sont faits au début de la maladie et doivent être répétés régulièrement au cours de la surveillance faite ensuite par le médecin,

Il existe plusieurs **types de sclérodémie** :

-Dans certains cas, la maladie n'atteint que la peau, sous forme de plaques dures. On parle de sclérodémie localisée ou morphogène, ne touche que la peau (surtout le tronc et l'abdomen) avec **un épaississement de celle-ci qui devient plus dure**.

- Dans d'autres cas, il peut y avoir une atteinte d'autres organes que la peau : ce sont les sclédermies systémiques, dont il y a deux formes selon l'importance de l'atteinte cutanée :

- 1)- la sclérodémie systémique cutanée diffuse
- 2)- la sclérodémie systémique cutanée limitée(Sylvie Doutre 2019)

III.1 Les éléments de diagnostiques

Atteinte cutanée, Phénomène de Raynaud, Anomalies capillaroscopiques, Autoanticorps (Ac anti-centromères, Ac anti-DNA topoisomérase, Ac antinucléaire(AAN)), Autres signes (moins spécifiques et moins sensibles Pneumopathie Interstitielle diffuse (PID),Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) Atteinte œsophagienne basse, gastro-intestinale, crise rénale, Télangiectasies)

III.2 Critères de classification

Plusieurs classifications ont été proposées :

III.2.1 Critères ACR 1980

La classification de référence est celle de l’American College of Rheumatology (ACR) datant de 1980 (Table 2) dont les critères présentent une bonne spécificité (98%) mais manquent de sensibilité (34% dans les formes limitées).

Tableau 3: Critères diagnostiques de la ScS selon l’ACR définis en 1980. (Denton et Khanna 2017)

Diagnostic de ScS si 1 critère majeur ou au moins 2 critères mineurs	
Critère Majeur	Sclérose cutanée proximale remontant vers la racine des membres au-delà des articulations métacarpo- et/ou métatarsophalangiennes
Critères Mineurs	Sclérodactylie (épaississement cutané limité aux doigts et aux orteils) Cicatrice déprimée d’un doigt ou perte de substance de la partie distale de la pulpe digitale Fibrose pulmonaire des bases

III.2.2 Critères de Leroy et al 1988

1)-**Sclérodermie systémique cutanée diffuse (40%)**:au cours desquelles l’atteinte cutanée s’étend au-delà des coudes et des genoux, intéressant la partie proximale des membres et/ou le tronc. Ces formes sont généralement associées aux atteintes viscérales précoces (pulmonaires, cardiaques, rénales ou digestives). Leur pronostic est globalement moins bon (moins de 50% de survie à 10 ans contre 75% pour les formes limitées).

2)-Sclérodermie systémique cutanée limitée : au cours desquelles l'atteinte cutanée est distale (mains, avant-bras, face, pieds, jambes) mais ne remonte pas au-dessus des coudes et des genoux. Ces formes constituent plus de la moitié des cas de ScS et sont généralement associées à de l'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP).



Figure 2: Formes cutanées diffuses (à gauche) et limitées (à droite) de ScS. (Denton et Khanna 2017)

III.2.3 Critères de Leroy et Medsger 2001

- ❖ La sclérodermie systémique cutanée limitée doit avoir un phénomène de Raynaud et des anomalies capillaroscopiques plus une atteinte cutanée distale.
- ❖ Critères de sclérodermies systémiques cutanées diffuses: Un phénomène de Raynaud et des anomalies capillaroscopiques plus atteinte cutanée proximale.

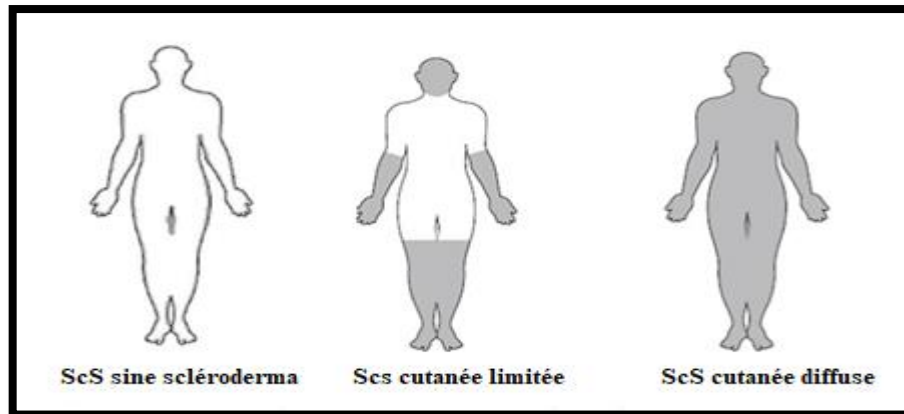


Figure 3: Formes cliniques de ScS selon Leroy et Medsger, 2001. (LeRoy et Medsger 2001)

III.2.4 Critères de Maricq et Valter 2004

Complexes N'incluent pas le phénomène de Raynaud et les autres auto-anticorps spécifiques (Non validés).

III.2.5 Critères de Nadashkevich, Davis et Fritzler 2004

N'incluent pas les anomalies capillaroscopiques et les anticorps anti-RNA polymérase III

III.2.6 Critères du groupe canadiens de recherche sur la sclérodémie 2007 Hudson et al

-Critères ACR + anomalies capillaroscopiques (capillaires dilatés, mégacapillaire, plages désertes) + télangiectasies

III.2.7 Critères ACR/EULAR 2012

De nouveaux critères de classification de la ScS ont été établis par l'European League Against Rheumatism (EULAR) et l'ACR en 2013 (Tableau 4). Le diagnostic de ScS repose, à ce jour, sur des critères cliniques, immunologiques et paracliniques et toute suspicion clinique de ScS doit donner lieu à une recherche d'ac antinucléaires et à la réalisation d'une capillaroscopie.

Tableau 4: Critères de classification ACR/EULAR de la Sclérodemie Systémique en 2013

DOMAINE	CRITERE	S CORE
Atteinte de la peau	Epaississement cutané des doigts des deux mains s'étendant au-delà des articulations métacarpophalangiennes (MCP)	9
Epaississement de la peau des doigts	Doigts boudinés Atteinte des doigts ne dépassant pas les articulations MCP	2 4
Lésions pulpaire	Ulcères pulpaire digitaux Cicatrices déprimées	2 3
Télangiectasies		2
Anomalies capillaroscopiques		2
Atteinte pulmonaire	HTAP et/ou fibrose pulmonaire	2
Phénomène de Raynaud		3
Anticorps spécifiques de la SSC	Anti-topoisomérase I Anti-centromères Anti-ARN polymérase III	3

III.2.8 VEDOSS : Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis :

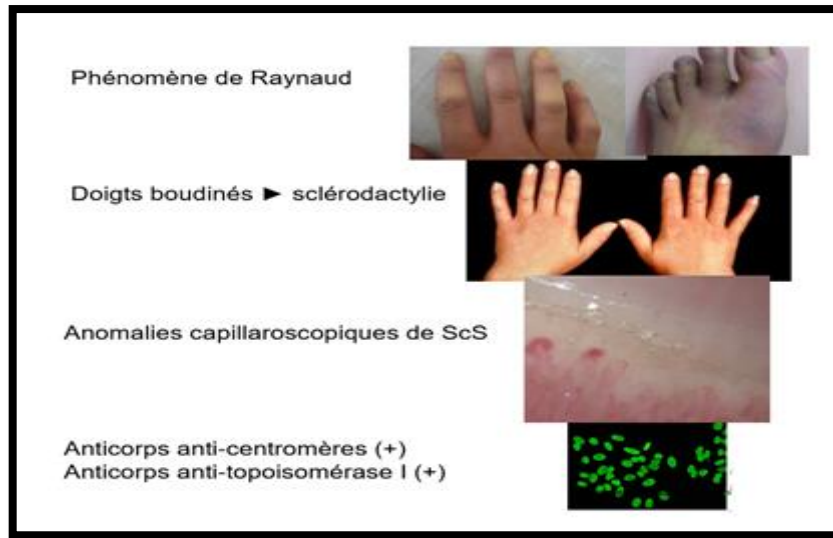


Figure 4: Formes cliniques de ScS selon VEDOSS

III.2.8.1 Recherche dans le sang d'auto-anticorps

Les anticorps anti nucléaires (AAN) sont présents dans environ 90% des sclérodermies systémiques, La recherche d'AAN est réalisée par immunofluorescence indirecte sur cellules Human Epithelial Cell line type 2 (HEp-2). En cas de positivité, une titration et une identification de l'aspect de la fluorescence sont réalisées (homogène, mouchetée, nucléaire ou centromérique). Les principaux AAN retrouvés au cours de la ScS sont :

- ✓ Ac anti-centromères (20 à 40%) : associés à une ScS limitée
- ✓ Ac anti-topoisomérase1 (anti-Scl70) (20 à 30%) : associés à une ScS diffuse
- ✓ Ac anti-ARN polymérase III, associés à un risque élevé de CRS (5 à 25% selon ethnie)
- ✓ Ac anti-Fibrillarine (4 à 10%)
- ✓ Ac anti-Th/To (2 à 5%) - Ac anti PM-Scl, Ac anti-Ku ; qui sont les Ac classiques des syndromes de chevauchement ScS-myosite (2%).(Czompoly, et al. 2009)

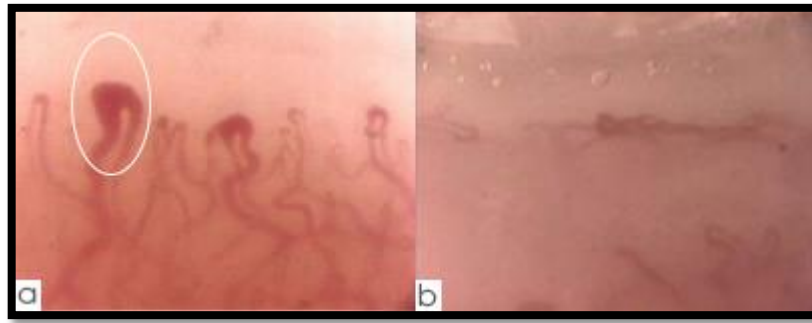


Figure 5: capillaroscopie avec mégacapillaires (a) et raréfaction des capillaires (b).

III.2.8.2 Capillaroscopie péri-unguée

Une capillaroscopie est un examen non invasif et indolore et demandée quand il existe un syndrome de Raynaud débutant. Permet de visualiser les petits vaisseaux sanguins (microangiopathie organique) du bord des ongles des mains au microscope. Elle permet de visualiser des signes typiques de sclérodémie.

- Autres examens notamment pour rechercher des complications (atteinte extra cutanée)
 - 1) La recherche d'une inflammation dans le sang ou d'une anomalie sur les globules
 - 2) La recherche d'une anomalie de la fonction rénale dans le sang et dans les urines (bandelette urinaire)
 - 3) Une échographie cardiaque et un ECG pour le cœur
 - 4) Une fibroscopie digestive.
 - 5) Un Scanner thoracique et EFR (exploration Fonctionnelle respiratoire) pour le poumon.

Certains examens doivent être répétés tous les ans afin de dépister les complications.

IV. Symptomatologie

Les manifestations cliniques sont très variées et résultent d'une atteinte mixte, à la fois vasculaire et fibrotique. Classiquement on retrouve des atteintes cutanées responsables d'un handicap fonctionnel important et des complications viscérales (cardiaques, pulmonaires, rénales) pouvant mettre en jeu le pronostic

IV.1 Atteinte cutanée

Au cours de cette maladie, l'épaississement cutané est souvent très marqué au niveau des mains des patients. Schématiquement, l'atteinte de la main peut être la conséquence de

phénomènes d'origine vasculaire (ischémie) et fibrosants (sclérose cutanée des doigts et du dos des mains).

Le phénomène de Raynaud est quasi constant (plus de 95% des patients sclérodermiques) et peut précéder de quelques mois à quelques années la maladie. Il est la conséquence d'un vasospasme des artères distales après exposition au froid, entraînant une diminution du débit sanguin et un accès paroxystique douloureux. Cette manifestation n'est pas spécifique de la ScS. Il peut conduire à des Ulcères Digitaux (UD), perte de substance très douloureuse, pouvant se surinfecter et/ou conduire à une gangrène. Près de la moitié des patients atteints de ScS développeront au moins un UD.

Dans un délai variable par rapport au phénomène de Raynaud, des lésions de sclérose cutanée surviennent. Il peut s'agir d'une sclérose localisée intéressant seulement les doigts ou les pieds des patients ou pouvant s'étendre au dos des mains et éventuellement au-delà vers la racine du membre supérieur. Les formes cutanées diffuses sont caractérisées par une atteinte scléreuse remontant au-dessus des coudes ou des genoux. Ces lésions induisent une rétraction progressive des doigts en flexion (sclérodactylie) et peuvent également se compliquer de fissurations spontanées ou traumatiques au niveau des faces d'extension des articulations des doigts.

Lacalcinose sous-cutanée est une atteinte caractérisée par des dépôts de cristaux d'hydroxyapatite dans les tissus mous sous-cutanés. Elle touche environ 25% des patients sclérodermiques et l'importance de la calcinose augmente avec la sévérité de la ScS, la durée de la maladie et la gravité de l'atteinte cutanée.

Les lésions de calcinose siègent le plus souvent aux extrémités des doigts, sur les avants bras et faces antérieures des genoux. La physiopathologie est encore mal comprise ; il n'existe pas d'anomalie du bilan phosphocalcique pouvant expliquer la formation de calcifications. Une atteinte préférentielle de la main dominante et des zones exposées aux microtraumatismes évoque l'hypothèse de l'intervention de facteurs tissulaires locaux. Des UD d'origine mécanique peuvent apparaître en regard d'une calcinose ou d'un relief osseux. Quelquefois, des phénomènes d'érosion des extrémités des doigts, appelés **ostéolyse acrale**, peuvent survenir, à l'origine d'un raccourcissement de la dernière phalange et un raccourcissement de la longueur des doigts.

En conclusion, les lésions de sclérose, d'ischémie et la calcinose sont associées à un syndrome douloureux et à un handicap fonctionnel de la main des patients (Figure 6). Ce

handicap participe à 75% au handicap global de la maladie (C. P. Denton 2017)(Rannou 2007)



Figure 6: Différents aspects cliniques du handicap de la main sclérodermique(Magalon 2018)

IV.2 Atteinte oro-faciale

Il existe de nombreuses manifestations oro-faciales de la ScS qui peuvent être à l'origine d'atteintes fonctionnelles et/ou tissulaires. On retrouve notamment des difficultés masticatoires dues à une limitation de l'ouverture buccale par sclérose labiale, des douleurs neuropathiques telles que des névralgies trigéminales, des anomalies des articulations temporo-mandibulaires, une fibrose des gencives prédisposant au risque de parodontite ainsi qu'une hyposialie.

IV.3 Atteinte pulmonaire

L'atteinte pulmonaire concerne plus de 50% des patients sclérodermiques (jusqu'à 80% selon les études) et représente la première cause de décès. Parmi les complications pulmonaires, on retrouve **la Pneumopathie Interstitielle Diffuse (PID)**, pneumopathie fibrosante survenant suite à un excès de production de collagène au niveau des poumons (atteinte parenchymateuse). Elle empêche la diffusion de l'oxygène entre les alvéoles et les vaisseaux sanguins et se manifeste par une toux sèche persistante, une dyspnée d'effort et dans les formes avancées, une insuffisance respiratoire chronique. Les atteintes

parenchymateuses surviennent plus fréquemment au cours des formes diffuses (C. P. Denton 2017), a fortiori lorsque des Ac antiScl-70 sont présents, mais peuvent également être observées chez les patients ayant une forme cutanée limitée.

La PID est le plus souvent lentement évolutive mais un peu plus de 12% des patients évoluent vers l'insuffisance respiratoire terminale. Bien que l'évolution de cette fibrose soit imprévisible, l'évolutivité de l'atteinte pulmonaire est surtout observée au début de la maladie, justifiant une surveillance rapprochée durant les 5 premières années suivant le diagnostic (C. P. Denton 2017). La sévérité de la fibrose pulmonaire est donc naturellement associée à un pronostic péjoratif de la ScS (Wells 2009)(Le Pavec 2011).

L'**HTAP** doit être systématiquement évoquée devant une asthénie, des palpitations et des signes d'insuffisance cardiaque droite (œdèmes des membres inférieurs, turgescence jugulaire...). Elle concerne environ 10% des patients et résulte d'anomalies du remodelage vasculaire, avec une incidence de l'ordre de 0,61 pour 100 patients par année 86. Compte tenu de la gravité de l'HTAP, un dépistage systématique par une ETT est justifié, au minimum une fois par an (Hachulla 2009)(C. P. Denton 2017)(Launay 2013).

IV.4 Atteinte cardiaque

D'après une revue publiée dans le Lancet en 2017 (C. P. Denton 2017), les atteintes cardiaques associées à la ScS seraient largement sous-estimées (Sautereau, Efficacy of Autologous Microfat Graft on Facial Handicap in Systemic Sclerosis Patients 2016). Ainsi, une fibrose myocardique sans retentissement clinique concernerait 70% des patients (Sitia 2009) et des troubles de la microcirculation myocardique ont été identifiés chez 80% des patients sclérodermiques.

En cas de doute sur une atteinte cardiaque, une IRM cardiaque est indiquée et une insuffisance cardiaque droite doit être soupçonnée lors de dyspnées, douleurs thoraciques et/ou d'œdèmes des membres inférieurs.

IV.5 Atteinte rénale

La Crise Rénale aiguë Sclérodermique (CRS) est une complication rare, d'origine vasculaire et redoutable qui concerne 5% des malades. Elle se définit par le développement d'une microangiopathie thrombotique. Plusieurs facteurs prédictifs de la survenue de cette complication sévère de la ScS ont été identifiés : la présence d'une forme cutanée diffuse, la progression rapide de l'atteinte cutanée, un événement cardiaque récent, une anémie récente,

l'identification d'Ac anti-ARN polymérase III, l'utilisation préalable de corticoïdes à forte dose ou de ciclosporine dans les trois mois précédents la CRS(Mouthon 2011)(Bussone 2011).

Le diagnostic de CRS doit être évoqué devant une augmentation de la tension artérielle, la survenue d'œdèmes des membres inférieurs ou une protéinurie.

IV.6 Atteinte digestive

La plupart des patients sclérodermiques (plus de 90%) sont handicapés par des troubles digestifs, de sévérité et manifestation clinique variables (Gyger 2015). L'ensemble du tractus digestif peut être concerné, de la cavité buccale jusqu'au rectum. L'atteinte œsophagienne, fréquente et précoce, se manifeste principalement par une dysphagie, des douleurs rétrosternales et/ou des Reflux Gastro-Œsophagiens (RGO). Une gastroparésie, présente chez 10 à 75% des patients sclérodermiques, se révèle par un syndrome dyspeptique, une sensation de satiété précoce, des nausées, et occasionnellement par une intolérance alimentaire totale (Tiev 2011).

L'atteinte de l'intestin grêle, caractérisée par une hypomotilité intestinale chez 88% des patients ScS, est responsable de Pseudo-Occlusion Intestinale Chronique (POIC) et est à l'origine d'une pullulation microbienne intestinale pouvant conduire à un syndrome de malabsorption digestive et à une dénutrition.

L'atteinte colique est présente chez 10 à 50% des patients sclérodermiques(Tiev 2011). Elle entraîne constipation, fausses diarrhées, météorisme abdominal et syndrome occlusif. Enfin, l'atteinte sphinctérienne ano-rectale se caractérise par une incontinence anale et/ou par un prolapsus rectal.

L'atteinte de l'appareil digestif est responsable de troubles nutritionnels, aggravant encore le pronostic global de la maladie (Rosato 2014)(Codullo 2015). Le recours à la nutrition artificielle, le plus souvent parentérale, est fréquent (Doerfler 2017)(Stanga 2016).

IV.7 Atteinte de l'appareil locomoteur

La plupart des patients sclérodermiques (40 à 80% des patients) et plus particulièrement les formes cutanées diffuses sont touchés par des douleurs musculo-squelettiques(Clements 2012). Leur origine peut être purement mécanique ou inflammatoire. La mise en tension des gaines tendineuses touchées par le processus de fibrose peut aboutir à une rétraction irréductible des doigts.

Les arthralgies inflammatoires sont également possibles, bien que les véritables arthrites soient rares, devant faire suspecter un syndrome de chevauchement. Les atteintes musculaires sont également de manifestations variables : de simples myalgies à un déficit moteur proximal.

V. Evolution et pronostic

Les ScS ont une évolution très différente selon qu'elles sont de forme cutanée limitée ou diffuse. Elle est responsable d'une réduction significative de la survie et le pronostic est globalement moins bon pour les formes cutanées diffuses que pour les formes cutanées limitées avec moins de 50% de survie à 10 ans contre 75% respectivement (Wells 2009). Les autres facteurs associés au risque de décès sont l'âge avancé au diagnostic, le sexe masculin et les atteintes viscérales.

C'est principalement l'atteinte pulmonaire qui conditionne le pronostic avec une survie à 5 ans supérieure à 90% en l'absence de PID contre 70% en présence de PID (Scussell-Lonzetti 2002). Également, la progression vasculaire pèse fortement sur le pronostic et a un rôle clé dans les complications viscérales telles que l'HTAP, la CRS, la myocardiopathie ou les ulcères digitaux.

Les auto-Ac ont également une valeur pronostique, et notamment les Ac anti-ARN polymérase III, avec une survie à 10 ans de 30% chez ces patients (93% pour anti-centromères et 66% pour anti-scl70).

Les ScS cutanées diffuses sont définies par des lésions cutanées rapidement évolutives, d'extension maximale en 1 à 5 ans après apparition du premier signe clinique en dehors du phénomène de Raynaud. Dans ces formes, les complications viscérales apparaissent dans les 3 à 5 ans et se manifestent par des atteintes musculaires, digestives, rénales (CRS), pulmonaires (PID) ou cardiaques. On observe plus rarement des manifestations viscérales en ce qui concerne les formes cutanées limitées, bien qu'elles puissent se compliquer d'HTAP et de manifestations digestives sévères.

La gravité de ces atteintes viscérales justifie leur recherche systématique et répétée par un interrogatoire dirigé, un examen clinique poussé et des analyses complémentaires, et ce même en l'absence de symptomatologie évocatrice pour certaines d'entre-elles comme l'HTAP et la PID. En effet, leur prise en charge thérapeutique précoce est un facteur déterminant pour la survie des patients.

Tout ceci justifie un suivi dans un centre expert, au minimum annuel et adapté selon le type de complications.

VI. Traitements

L'absence de traitement global agissant simultanément sur chacun des différents mécanismes pathogéniques de la ScS rend la prise en charge thérapeutique particulièrement difficile. Les approches thérapeutiques sont donc principalement symptomatiques afin de pallier les complications les plus graves. Les thérapeutiques actuelles comportent trois objectifs principaux :

- limiter ou arrêter la progression de la maladie ;
- réduire ses séquelles ;
- améliorer la qualité de vie des patients par une prise en charge du handicap.

Par ailleurs, les facteurs potentiellement aggravants (silice, solvants) doivent être éradiqués.

VI.1 Traitements symptomatiques

VI.1.1 Phénomène de Raynaud

Les mesures préventives peuvent être très efficaces dans la prise en charge du phénomène de Raynaud : protection contre le froid, port de sous gants en soie, bonne isolation des pieds. Les inhibiteurs calciques constituent le traitement de première intention dans la prise en charge du syndrome de Raynaud. La nifédipine est le seul à avoir obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans la ScS et permet de réduire de 30% le nombre de crises mais d'autres inhibiteurs calciques peuvent être prescrits du fait d'une meilleure tolérance.

En seconde intention, plusieurs molécules peuvent être proposées : le losartan (antagoniste spécifique des récepteurs de l'angiotensine II), l'iloprost par voie intraveineuse (analogue de prostacyclines) ou encore le sildénafil (inhibiteur de la phosphodiesterase 5).

Enfin, il est important de noter qu'aucun traitement ne permet de faire disparaître le phénomène de Raynaud. Pour autant, certains médicaments pouvant aggraver ou déclencher une crise doivent être évités : bêtabloquants, dérivés de l'ergot de seigle, clonidine, antimigraineux...

VI.1.2 Ulcères digitaux et calcinoses

Le traitement des ulcérations digitales est d'abord préventif (hygiène cutanée et unguéale, protection des doigts, soins locaux en cas de plaies, arrêt du tabac) mais certaines molécules peuvent être utilisées en cas d'ulcérations actives telles que l'iloprost et le sildénafil. Le bosentan (antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline) est quant à lui prescrit à visée préventive en cas de maladie ulcéreuse digitale sévère récidivante.

Une détersion mécanique (voire chirurgicale) peut être nécessaire dans les formes les plus graves.

Cette prise en charge pharmacologique est bien sûr associée à des mesures de protection contre le froid (gants, vêtements thermiques, chaufferettes) et de protection cutanée à type d'émollients.

VI.1.3 Manifestations digestives

Toutes les mesures diététiques et posturales doivent être mises en place pour limiter le RGO, deuxième manifestation la plus courante après le syndrome de Raynaud. Un inhibiteur de la pompe à protons ou un traitement anti-acides est souvent proposé au long cours. En cas de RGO symptomatique, des pansements digestifs sont prescrits aux patients.

Un traitement antibiotique, généralement en cures séquentielles, est indiqué lors de pullulation microbienne de l'intestin grêle. Enfin, une nutrition entérale ou parentérale peut être discutée dans certaines formes sévères d'altération de l'état général.

VI.1.4 Crise rénale sclérodermique:

Le traitement de la CRS curative repose actuellement sur le contrôle rapide de la pression artérielle par l'utilisation d'un antihypertenseur appelé inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). Ce traitement bloque l'action d'un mécanisme hormonal qui augmente la pression artérielle et peut à terme endommager le rein. Dans cette classe, le captopril reste le chef de file mais d'autres IEC peuvent être prescrits à une dose progressivement croissante jusqu'à une dose maximale en 48 heures comme l'énalapril, le perindopril ou le fosinopril, la dialyse doit être instaurée assez rapidement dès que la PA n'est pas contrôlée avec les traitements anti hypertenseurs et /ou dégradation de la fonction rénale. Dans les cas très graves, certains malades pourraient avoir recours à une greffe de rein.(Si Ahmed--Bouali, Haddoum et Arrada 2014)

VI.1.5 HTAP

La prise en charge thérapeutique de l'HTAP est complexe et il existe des traitements spécifiques de l'HTAP, qui favorisent la dilatation des petites artères pulmonaires, la circulation sanguine et qui tentent de bloquer les lésions de remodelage de ces vaisseaux. Ces traitements sont ciblés sur les trois principales voies métaboliques impliquées dans l'HTAP et 3 familles de traitement sont donc disponibles : les inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline 1(ET-1) (bosentan, ambrisentan) inhibent l'action vasoconstrictrice de l'ET-1, les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 qui jouent sur la voie du NO (sildénafil, tadalafil) induisent également un relâchement du tonus vasculaire et les analogues de la prostacycline (époprosténol, iloprost, tréprostinil). A la différence des autres, les analogues de la prostacycline ne sont pas disponibles par voie orale mais nécessitent une pompe pour une administration en continu (époprosténol IV, tréprostinil SC) ou de fréquents aérosols (iloprost). Grâce à l'ensemble de ces médicaments, le pronostic de l'HTAP de la ScS s'est amélioré depuis 10 ans environ, mais ces traitements sont encore insuffisamment efficaces et des progrès sont espérés. Chez certains malades, une transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire peut parfois être envisagée.(Legendre et Mouthon 2015)

VI.1.6 Arthromyalgies

Les douleurs et les raideurs articulaires sont traités avec des **anti-inflammatoires (AAS et AINS)**, la **corticothérapie a faible dose, à une posologie inférieure à 15 mg/j de prednisone afin de réduire le risque de crise rénale** et des **agents rhumatismaux modificateurs de la maladie**.(Doutre 2019)

Les anti-paludéens de synthèses et le méthotrexate sont utilisés pour contrôler les polyarthrites chroniques. Peuvent être prescrits en association des sciences de Kinésithérapie et des massages peuvent participer à l'amélioration des symptômes, sans oublier l'adaptation de l'environnement à la maison et au travail, des conseils diététiques.

Enfin, des thérapeutiques non pharmacologiques comme la rééducation fonctionnelle peuvent réduire le handicap associé à la ScS, mais leur efficacité est fortement dépendante de l'adhésion du patient au traitement.

VI.2 Traitements immunomodulateurs

Les traitements immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs doivent être réservés aux ScS diffuses récentes (moins de 5 ans) ou évolutives. L'efficacité de ces traitements a

souvent été jugée sur l'amélioration des atteintes cutanées, ce qui limite la puissance des résultats.

L'utilisation de faibles doses de prednisone (≤ 15 mg/j) apporte un bénéfice incontestable dans les ScS cutanées œdémateuses mais elle ne fait pas l'objet de consensus et nécessite une bonne évaluation du rapport bénéfices/risques avec notamment le risque de précipiter une CRS. Une surveillance étroite de la pression artérielle et de la fonction rénale est par ailleurs nécessaire. La corticothérapie peut cependant gêner la cicatrisation d'un trouble trophique digital.

Les traitements immunomodulateurs conventionnels tels que le méthotrexate ou le Mycophénolate Mofétil (MMF) peuvent être proposés pour limiter l'extension de la fibrose cutanée ou certaines complications articulaires sévères (Le 2011),(Pope 2001).

Dans les formes cutanées graves d'emblée, le MMF et le cyclophosphamide (Cy) peuvent être utilisés (Panopoulos 2013). Une étude a récemment démontré la supériorité du rituximab (Acmonoclonal anti CD-20) dans la prise en charge de la PID en comparaison au Cy (Sircar 2018). À ce jour, aucun traitement de fond anti-fibrosant ou immunosuppresseur seul n'a permis d'obtenir une amélioration de la survie dans une étude prospective randomisée.

Chapitre II
Thérapies Cellulaires
Appliquées A La Sclérodermie
Systematique

I. Les thérapies cellulaires appliquées à la ScS

I.1 Thérapie cellulaire par voie systémique

I.1.1 Autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques

L'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques (G-CSH) est une option alternative aux traitements immunosuppresseurs chez certains patients atteints des maladies auto-immunes afin d'arrêter la progression de la maladie. (Berranger, et al. 2014)

Transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) dans la sclérodémie systémique (SSC) ont démontré des avantages pour la survie à long terme, l'induction d'une amélioration cliniquement significative et durable de la capacité vitale forcée avec des améliorations dans l'épaississement de la peau, la vasculopathie et la qualité de vie liée à la santé.

Par la suite, des essais cliniques randomisés dans les formes sévères de ScS ont montré une supériorité significative de la procédure d'autogreffe comparée aux thérapeutiques conventionnelles. Depuis, plus de 4500 procédures d'auto-CSH ont été réalisées dans le monde entier pour traiter des patients souffrant de pathologies auto-immunes sévères. (Pugnet et al 2017)

I.1.1.1 Rationnel Mécanistique

La GCSH vise à immunoabler de manière non spécifique les cellules T et les cellules B auto-réactives aberrantes via une immunosuppression à haute dose, avec la reconstitution ultérieure d'un système immunitaire renouvelé et tolérant par perfusion de cellules souches hématopoïétiques d'un patient précédemment collectées (reset immunologique).

Certaines études ont montré un large spectre d'action de l'auto-CSH sur l'immunité contrairement aux traitements immunomodulateurs conventionnels qui ciblent spécifiquement certains acteurs de l'immunité.

I.1.1.2 Reset immunologique

Immédiatement après l'auto-CSH, de nombreuses cellules lymphoïdes et myéloïdes sont soit éliminées, soit déplétées en fonction de l'intensité du conditionnement ; puis un nouveau système immunitaire se développe à partir des cellules souches CD34+ réinjectées.

L'analyse de la reconstitution immunologique après auto-CSH a montré la possibilité d'un reset de la réponse immune et l'induction d'une tolérance de novo via la réémergence de cellules T et B régulatrices et d'un nouveau répertoire immunologique.

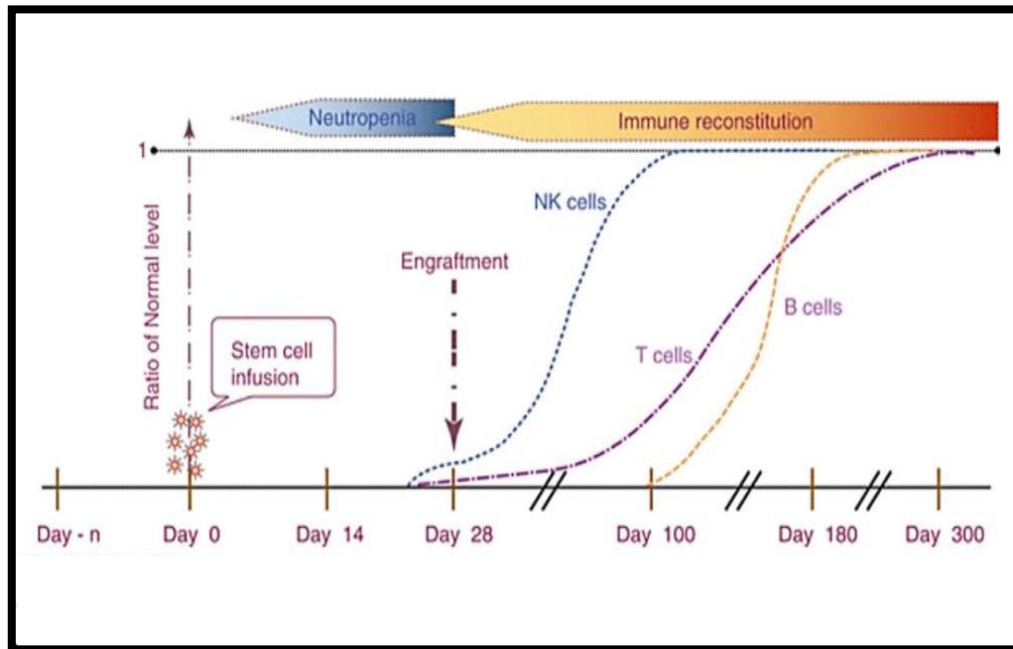


Figure 7: Cinétique de reconstitution des sous populations immunes après greffe de CSH.

L'activation prédominante des lymphocytes T, la production d'auto-anticorps (y compris l'anti-topoisomérase I [anti - Sc1-70]) et la libération de cytokines contribuent toutes à une augmentation de la synthèse et du dépôt de collagène,

La rémission à long terme après ASCT était associée à l'augmentation du nombre de cellules T CD4⁺ naïves dérivées du thymus bien que le nombre absolu de cellules T CD8⁺ soit revenu au niveau normal seulement un mois après l'ASCT, la récupération des cellules T CD4⁺ était apparemment retardée; 36 mois après la transplantation, le nombre de cellules CD4⁺ restait en dessous de la plage normale, des sous-ensembles fonctionnels de cellules T CD4⁺, le nombre de mémoire CD4⁺ Les lymphocytes T CD45RO⁺ ont diminué de manière significative pendant 1 à 3 mois après l' ASCT CD34⁺, mais sont revenus au niveau de base 24 mois après l'ASCT. CD4⁺ naïfs CD45RA⁺ lymphocytes T ont diminué de manière significative après la mobilisation, et sont restés à un niveau bas à 36 mois post-ASCT. Ces données montrent que la plupart des cellules T CD4⁺ récupérées étaient des cellules mémoire mais pas des cellules T naïves.

Concernant les LB, Les nombres absolus de cellules B CD19⁺ et CD20⁺ étaient plus faibles que la plage normale

Avant l'HSCT, le nombre de cellules CD19⁺ B est revenu dans la plage normale 18 mois après l'ASCT.

Les taux sériques de cytokines inflammatoires (IL-2, IL-6, IL-8 et IFN γ), profibrotiques (TGF- β , IL-4 et PDGF), pro-angiogéniques PDGF dans le suivi de l'auto-CSH des patients sclérodermique sont augmenté avant la mobilisation comme indiqué précédemment, mais leurs niveaux ont diminué de manière significative après l'HSCT. Les taux sériques de VEGF angiogéniques et de protéine chimiotactique monocyttaire 1 (MCP-1) n'ont cependant pas diminué après l'HSCT, avec une réduction progressive de ces taux circulants et significative à 4 ans post auto-CSH.

La diminution des niveaux de cytokines profibrotiques après l'ASCT pourrait refléter la résolution de la maladie.(Michel, et al. 2016).

I.1.1.3 Rôle de la lymphopénie et de la thymopoïèse

La prolifération induite par la profonde lymphopénie c'est le premier mécanisme à l'origine de la reconstitution des LT après l'auto-CSH.

En effet, l'environnement lymphopénique et grâce aux signaux cytokiniques et aux stimulations antigéniques conduit à une expansion des populations T périphériques (effectrices et mémoires).

La thymopoïèse intervient dans la reconstitution du système immunitaire en produisant des clones de cellules T naïves avec des T Cell Receptor (TCR) uniques, aboutissant à la création d'un répertoire TCR plus diversifié qu'avant l'autogreffe.

L'expansion de ces cellules naïves est plus lente que celle induite par la lymphopénie et plusieurs études cliniques ont démontré que la rémission post-greffe était corrélée à l'activation thymique. (Tsukamoto, et al. 2011) ; (Farge, et al. 2017)

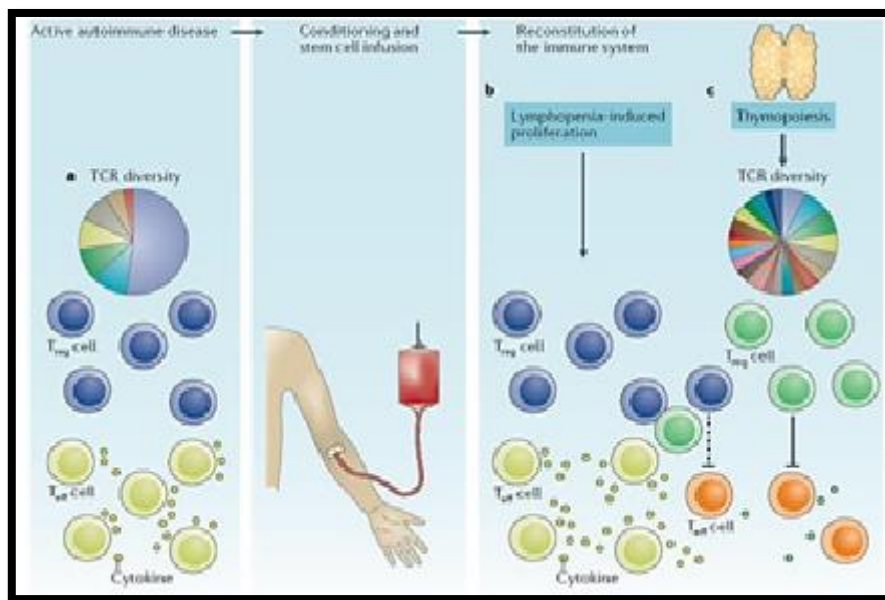


Figure 8: Modèle de la reconstitution du répertoire TCR après auto-CSH. (Massey, Sutton et al 2018)

I.1.1.4 Rôle des lymphocytes T régulateurs

Les lymphocytes T reg des patients sclérodermies ont une fonctionnalité réduite et qu'ils participent au développement de la maladie par leur transformation en lymphocytes T effecteurs pathogènes des lignées Th17 ou Th2. Sachant que les LTreg ont un rôle capital dans l'immunotolérance périphérique, notamment dans la régulation des phénomènes d'auto-immunité et inflammatoires.

Tous en clarifiant que les données actuelles concernant l'impact de l'auto GSHC sur les LT reg chez les patients sclérodermiques conduit à un nombre accru de cellules T régulatrices et amélioration fonctionnelle, aussi une augmentation des cellules CD4+ CD25+ FoxP3 qui sont importants pour le maintien d'immunotolérance.

I.1.1.5 Protocole de l'autogreffe de CSH appliqué à la ScS

L'auto-CSH consiste à recueillir et à conserver des CSH chez un patient et à les lui réinjecter après un traitement dit de « conditionnement ».la GCSH comporte quatre étapes principales qui sont : la mobilisation des CSH, la collecte et cryopréservation des CSH, le conditionnement et la greffe de CSH.

I.1.1.5.1 Mobilisation

La mobilisation des CSH repose sur l'administration quotidienne par voie sous cutanée de substances comme le facteur de stimulation des colonies de granulocytes humain (rhG-

CSF) et le cyclophosphamide (Cy) qui provoque la libération de protéases avec clivage des molécules d'adhésion, facilitant la libération de CSH dans le sang périphérique; cependant, le rhG-CSF seul s'est avéré efficace pour la mobilisation. Le protocole de mobilisation recommandé par l'EBMT repose sur l'administration conjointe de Cy (posologie: 2 à 4g/m²) puis de rhG-CSF (posologie : 510µg/kg) pendant 4 à 5 jours 126. La combinaison du Cy au rhG-CSF permet d'optimiser la collecte des CSH mais également de prévenir une potentielle poussée de la maladie qui pourrait être provoquée par le rhG-CSF.

Il est essentiel d'y associer une bonne hydratation ainsi que la prise d'Uromitexan pour pallier les toxicités du Cy. Si la mobilisation est insuffisante, un traitement par Plerixafor (antagoniste réversible et sélectif du récepteur de chimiokine CXCR4) pourra être introduit. Cette molécule provoque une rupture de la liaison entre CXCR4 et son ligand : SDF-1alpha(CXCL2) se traduisant par la présence de cellules matures et immatures dans la circulation périphérique.

I.1.1.5.2 Collecte et cryopréservation des CSH

La quantité ciblée de cellules à collecter est généralement de 3 à 5.10⁶ CD34+/ kg avec un minimum recommandé de 2.10⁶ CD34+/ kg Après 4 à 5 jours de mobilisation, qui sont collectées par cytophérèse. Il s'agit d'une technique de prélèvement et de tri des cellules sanguines circulantes à l'aide d'un séparateur de cellules. Cette collecte est réalisée en 3-4 heures et peut être renouvelée le lendemain en cas de quantité insuffisante de CSH collectées.

Ensuite, les CSH sont Cryo préservées au sein d'un laboratoire de thérapie cellulaire jusqu'à la greffe. Différents contrôles qualité tels que les contrôles microbiologiques et numération des cellules CD34+ viables sont réalisés sur le greffon, avant et après décongélation, afin d'assurer la sécurité et l'efficacité du produit.

I.1.1.5.3 Conditionnement

Puis, intensification thérapeutique: les patients reçoivent ce qu'on appelle la chimiothérapie adaptative. Cela se produit entre 15 jours et 3 mois après la collecte de CSH et est très variable selon la différence. L'objectif est d'éliminer les cellules auto-réactives du système immunitaire du patient et d'épuiser les cellules T in vivo par greffe. L'isolement et des précautions de contrôle renforcées sont nécessaires pendant cette période pour prévenir les risques infectieux associés aux tissus profonds induits.

I.1.1.5.4 Greffe de CSH

Après décongélation et lavage des cellules dans une unité de thérapie cellulaire en une transfusion des CSH par voie IV lente au lit du patient. S'en suit un « homing » des CSH dans

la moelle osseuse qui est siège de l'hématopoïèse physiologique. Une étape supplémentaire d'immunosélection des cellules CD34+ ex vivo avant cryopréservation peut être réalisée dans un laboratoire spécialisé. (Snowden, Saccardi et Ardizzone, et al. 2012) ; (Snowden, Saccardi et Allez, et al. 2012)

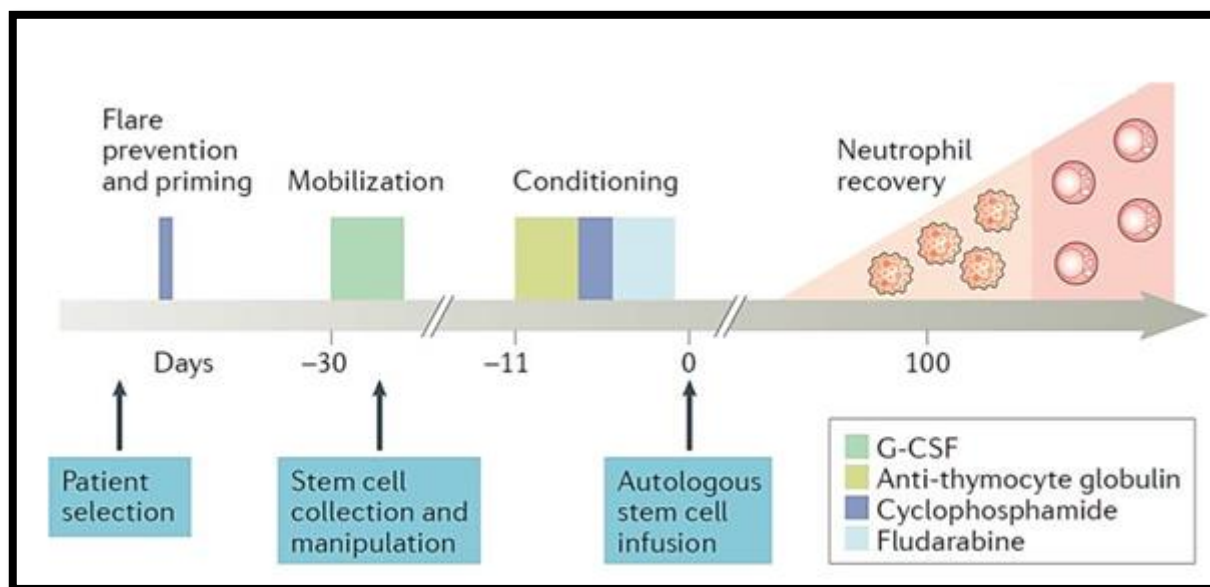


Figure 9 : Les principaux traitements reçus par le patient au cours du protocole d'autogreffe sont résumés dans la figure ci-dessous. (Swart et al 2017)

I.1.1.6 Un traitement validé suite à des essais cliniques randomisés concluants

L'auto-HSCT a été introduite pour le traitement de la SCS en 1996, de nombreux essais d'auto-HSCT ont démontré une amélioration de la sclérose cutanée et une stabilisation ou une amélioration de la fonction pulmonaire, l'efficacité de cette indication repose sur les résultats d'essais cliniques robustes.

Plus récemment 3 essais contrôlés randomisés prospectifs : American Scleroderma Stem Cell versus Immune Suppression (ASSIST), Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma (ASTIS), Scleroderma : Cyclophosphamide or Transplantation(SCOT). (Ayano et al., 2019)

Essai ASSIST

Le premier ECR était l'ASSIST est un essai de phase II mono centrique comparant l'auto-CSH non myéloablatif à une thérapie cyclophosphamide par voie intraveineuse(IV) mensuelle. Après randomisation, 10 patients ont subi une l'auto-CSH, tandis que 9 patients du groupe témoin ont reçu 6 impulsions mensuelles de cyclophosphamide.

Il est important de noter qu'il s'agit du seul essai randomisé évaluant la greffe de CSH non manipulées (sans tri des cellules CD34+) parmi les trois exposés dans ce travail.

Tous les patients traités par HSCT ont montré une amélioration significative à 2 ans de la Capacité Vitale Forcée (CVF) et une réduction du score mRSS chez les patients autogreffés, tandis que 8 des 9 témoins traités par Cy mensuel ont présenté une progression de la maladie. Sur les huit témoins dont la réponse a été insatisfaisante, sept sont passés au bras de transplantation, qui ont tous démontré une amélioration. Il n'y a eu aucun décès dans aucun des bras de l'essai ASSIST. (Walker, Ann Saketkoo et Distler 2018)

✓ **Essai ASTIS**

Le deuxième essai ASIST de phase III c'est une étude prospective, randomisée, contrôlée visant à comparer l'efficacité et la sécurité des 2 programmes de traitement sclérodémie à haut risque de défaillance d'organes et la mort précoce l'étude comprenait 156 patients avec la forme diffuse de la SCS, pour un tiers d'entre eux, par des équipes hospitalières françaises. Ce projet collaboratif a été conduit pendant plus de 12 ans sur 10 pays et 29 sites, le délai médian de suivi des patients était de 5 ans, les patients ont été randomisé en deux groupes :

✚ Un premier groupe de 79 patients traités par autogreffe de cellules CD34+ triées après conditionnement non myéloablatif (Cy et SAL de lapin).

✚ Un second groupe de 77 patients traités mensuellement par une injection intraveineuse de Cy pendant 1 an pour déterminer l'efficacité de la transplantation de haut thérapie immunosuppressive de CSH étudié prédicteurs de la réponse clinique.

Les résultats, publiés montrent que malgré une mortalité liées au traitement plus importante que celle du bras contrôle pendant la première année post-greffe, ont révélé un bénéfice significatif de la procédure d'auto-CSH sur le critère principal de jugement (survie sans événement à deux ans) et sur la survie globale et ce, aussi la procédure d'autogreffe s'est montrée plus efficace sur l'amélioration des scores cutanés, sur la qualité de vie et sur la fonction pulmonaire particulièrement chez les patients n'ayant jamais fumé..(Walker, Ann Saketkoo et Distler 2018) ;(J. van Laar 2007).

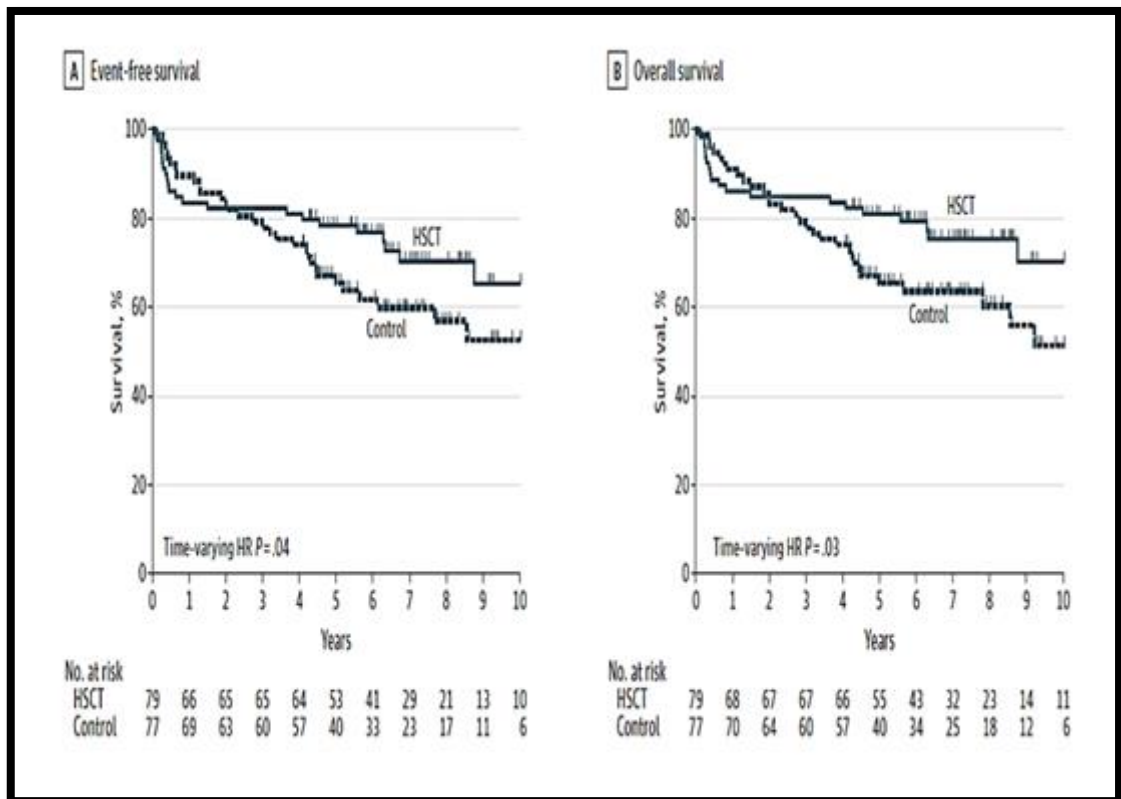


Figure 10: Courbes de survie sans évènement (A) et survie globale (B) des patients de l'essai ASTIS. (van Laar, 2014)

✓ **Essai SCOT**

L'essai SCOT est le troisième et le plus récent ECR examinant les effets de l'auto-CSH dans la ScS a comparé la GCSH autologue aux impulsions mensuelles de cyclophosphamide, de phase II, ouvert et multicentrique, 75 patients atteints de SSc avec atteinte pulmonaire et rénale ont été randomisé. Cette étude comparait deux approches thérapeutiques :

1. Une myéloablation majeure (Cy, SAL équin et irradiation corporelle totale) suivie d'une greffe de cellules CD34+ triées autologues (n= 36).
2. Une cure mensuelle de Cy haute dose (1 dose 500mg/m² puis 11 doses de 750 mg/m²) par voie intraveineuse (n=39).

Le critère d'évaluation principal était un score composite global de classement (GRCS) à 54mois post-randomisation, un outil qui ne mesure pas l'activité ou la gravité de la maladie, mais compare les patients au moyen de résultats suivant: le décès, CFV, la survie sans évènement et mRSS. Le score GRCS à 54 mois a montré une supériorité du HSCT sur le cyclophosphamide.

Les résultats, publiés dans le *New England Journal of Medicine* en 2018, ont montré une supériorité significative de la stratégie d'auto-CSH à 54 mois.

La supériorité de la GCSH a également été démontrée pour la mortalité toutes causes confondues; sur les 36 patients randomisés pour recevoir la GCSH, 3 patients étaient décédés au moins 54 dans le groupe auto-CSH, tandis que sur les 39 patients du bras cyclophosphamide, 11 sont décédés dans le groupe Cy. Dans le bras HSCT, 9% des participants ont dû avoir recours à un Agent antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) après la transplantation.

Les estimations d'analyse des courbes de Kaplan-Meier de la survie globale et de la survie sans événement révèlent que les courbes de survie des deux groupes se séparent autour de 2 ans post-randomisation. Toutefois, le pourcentage de participants présentant des effets indésirables sévères était plus faible dans le groupe Cy (51% vs 74% dans le groupe transplantation) et 100% des participants inclus dans le groupe transplantation ont présenté au moins un effet indésirable de grade 3 contre 84% pour le groupe Cy.

Concernant le risque d'infections associé aux protocoles, le taux d'infection par personne par année était similaire entre les deux groupes ; mais la survenue d'infections au minimum de grade 3 est plus important dans le groupe transplantation.

Les résultats indiquent qu'avoir une autogreffe de cellules souches en cas de sclérodémie sévère pose plus de risques à court terme, mais offre des gains plus importants à long terme que le traitement par le Cy comme en témoigne les courbes de survie globale de l'essai, C'est ce que les chercheurs de cette étude ont trouvé.

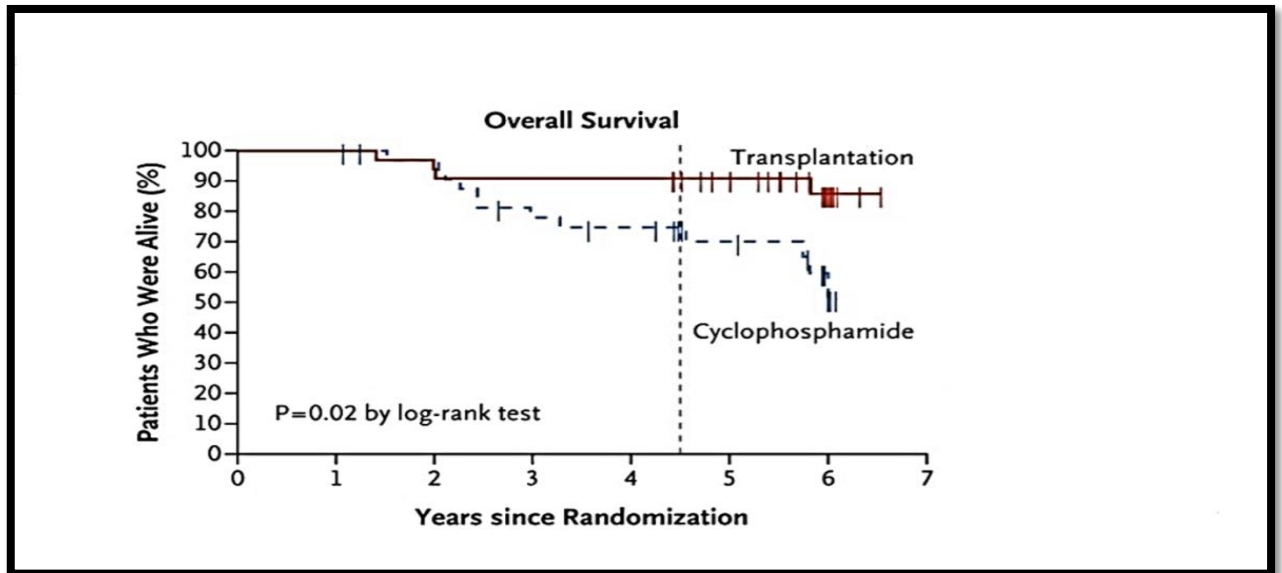


Figure 11: Courbe de Kaplan-Meier évaluant la survie globale des patients de l'essai SCOT.

(Sullivan 2018)

Les différences observées entre ces études peuvent s'expliquer par les critères d'inclusion des patients dans les différents essais. En effet, aucun des participants de l'essai SCOT ne souffrait d'atteinte cardiaque ou d'HTAP et la proportion de fumeurs était plus faible que dans l'essai ASTIS. Par ailleurs, seul l'essai SCOT incluait une irradiation corporelle totale dans le conditionnement myéloablatif, ce qui pourrait contribuer à une meilleure durabilité des rémissions comparée à celle observée dans l'essai précédent.

Tableau 5: Résumé des 3 principaux essais contrôlés randomisés entre l'auto-CSH et le Cy dans la ScS adapté d'après Del Papa et al. (N. P. Del Papa 2018)

	ASSIST	ASTIS	SCOT
Phase	II	III	III
Nombre de centre(s)	1	29	14
n (autoCSH) / n (Cy)	10/9	79/77	36/39
Bras comparateur	Cy IV mensuel pendant 6 mois	Cy IV mensuel pendant 12 mois	Cy IV mensuel pendant 6 mois
Critère principal de jugement	>25% de réduction du mRSS et >10% d'amélioration de la CVF à 1 an	Survie sans évènement à 2 ans	Score composite à 54 mois (GRCS)
Mobilisation	Cy + rhG-CSF	Cy + rhG-CSF	rhG-CSF
Conditionnement	Non myéloablatif (Cy + SAL)	Non myéloablatif (Cy + SAL)	Myéloablatif (Cy+ SAL+TBI*)
Type de greffon	Auto-CSH	Cellules CD34+	Cellules CD34+
TRM (%) autogreffe/Cy	0/0	10,1/0	2,8/0
Mortalité globale (%) de l'autogreffe	0%	24%	9%

I.1.1.7 Enjeux actuels

I.1.1.7.1 Meilleur screening des patients

L'auto-CSH appliquée aux maladies auto-immunes est un véritable challenge car il s'agit de combiner l'emploi d'une thérapeutique relativement ancienne à une indication innovante. Cette complexité est, en grande partie, palliée grâce au réseau Maladies Auto-immunes et Thérapie Cellulaire (MATHEC), à l'initiative de RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) bi-mensuelle réunissant des professionnels de l'autogreffe et de la ScS afin de prendre une décision collégiale quant aux patients éligibles à l'autogreffe. L'approche par auto-CSH développée depuis 15 ans dans les formes sévères de maladies auto-immunes offre une option thérapeutique validée avec un niveau de preuve 1 pour la ScS. A la différence des patients autogreffés pour des hémopathies malignes chez qui la masse tumorale domine le

pronostic, la décision thérapeutique d'auto-CSH pour les patients atteints de ScS repose sur un faisceau d'arguments :

✓ Absence de comorbidités, degré des atteintes viscérales, évolutivité de la maladie, lignes de traitements antérieures ...

Ci-dessous sont listées les recommandations de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) des patients éligibles à l'autogreffe :

▪ Patient de 18 à 65 ans (certaines indications pédiatriques peuvent être discutées).
▪ ScS diffuse ou limitée avec une durée de la maladie depuis les premiers signes d'atteinte cutanée :

✓ Inférieure ou égale à 2 ans avec un mRSS supérieur ou égal à 20 associé à une atteinte du tronc avec une vitesse de sédimentation à la première heure supérieure à 25mm ou une hémoglobine inférieure à 11g/dL non expliquée par d'autres causes que l'évolutivité de la maladie ou

✓ Inférieure ou égale à 4 ans avec un mRSS supérieur ou égal à 15 associé à une atteinte viscérale significative ou s'aggravant de manière significative depuis plus de 6 mois et définie comme suit par soit :

- Une atteinte pulmonaire : DLCO et/ou FVC \leq 80% de la valeur théorique et atteinte interstitielle pulmonaire ;

- Une atteinte rénale : hypertension artérielle, anomalies urinaires persistantes, anémie hémolytique microangiopathique, insuffisance rénale de novo, toute cause non liée à la ScS ayant été éliminée ;

- Une atteinte cardiaque : troubles du rythme, bloc du 2e ou 3e degré, épanchement péricardique, insuffisance cardiaque congestive régressive, toute cause non liée à la ScS ayant été éliminée ou

✓ Inférieure ou égale à 4 ans avec un mRSS inférieur à 14 (atteinte cutanée limitée) en cas d'atteinte pulmonaire co-existante.

Un bilan pré-greffe dans les trois mois précédant la procédure est obligatoirement réalisé et permet d'évaluer la sévérité de la ScS et son retentissement viscéral afin de détecter de potentielles contre-indications relatives ou absolues à l'autogreffe. Il comprend notamment une évaluation cardio-pulmonaire poussée, un bilan nutritionnel, une exploration de la fonction hépatique et rénale, un panoramique dentaire et une consultation stomatologique, un dosage de la PSA/PSA libre et un toucher rectal pour les hommes, une consultation gynécologique pour les femmes, ainsi qu'un bilan infectieux complet.

La toxicité et le risque de décès liés à la greffe varient en fonction d'un certain nombre de facteurs comme le type de cellules injectées, la sévérité de la maladie et l'intensité des régimes de conditionnement pré-greffe. C'est pourquoi la sélection des patients doit être rigoureuse avec un screening des comorbidités et une évaluation initiale complète de la maladie. Un suivi systématique en centre expert permet d'évaluer la réponse au traitement et de dépister précocement les éventuelles complications de la procédure. Ce suivi est réalisé tous les 3 mois pendant un an, puis tous les 6 mois jusqu'à 3 ans puis tous les ans jusqu'à 10 ans, puis tous les 2 ans.

I.1.1.7.2 Optimisation du protocole thérapeutique

À ce jour, la réduction de la morbi-mortalité associée au protocole d'autogreffe est un véritable défi pour les professionnels de santé. Le risque de toxicité est principalement lié au traitement de conditionnement préalable à la réinjection des CSH. En effet, les essais randomisés de phase III ont été très concluants en termes d'efficacité mais ont révélé une mortalité per-traitement importante.

Même s'il n'existe actuellement aucun consensus sur les modalités du conditionnement, la majorité des régimes utilisés repose sur celui de l'essai ASTIS, à savoir un conditionnement non myéloablatif sans irradiation corporelle totale. Néanmoins des améliorations dans la tolérance du conditionnement sont à l'étude. Parmi elles, l'étude ASSIST Iib compare le régime de conditionnement réalisé dans ASSIST à un conditionnement d'intensité réduite (respectivement 200 mg/kg/jour de Cy contre 120 mg/kg/jour) (NCT :01445821) pour tenter d'en réduire la toxicité.

Par ailleurs, la manipulation des cellules collectées ex vivo, par exemple avec un tri immunomagnétique des cellules CD34+ fait encore débat. Dans ce cas, l'auto-CSH consiste en la réinjection d'une suspension cellulaire enrichie à plus de 90% en cellules CD34+ et déplétée en autres types cellulaires. Cette approche est celle qui a été réalisée dans l'essai SCOT et pourrait représenter une piste d'amélioration intéressante dans la procédure d'autogreffe car elle permet de purifier le produit en CSH et d'éliminer les potentielles cellules T auto-réactives présentes dans le greffon.

Cependant, en 2016, le groupe de travail sur les maladies auto-immunes de l'EBMT a publié une étude rétrospective comparant l'efficacité et la sécurité de l'autogreffe avec et sans sélection des cellules CD34+ chez les patients sclérodermiques. L'analyse multivariée des données n'a mis en évidence aucune différence significative entre les deux groupes en termes de survie globale ($p=0,96$), d'incidence de rechute ou de progression de la maladie ($p=0,13$).

Ces résultats sont similaires à ceux issus d'un essai pilote randomisé chez 33 patients atteints de polyarthrites rhumatoïdes sévères. Néanmoins, il est à noter que cette étape supplémentaire dans la production des greffons engendre également un coût supplémentaire et une quantité en cellules CD34+ récoltées supérieure.

Enfin, de nouveaux scores ou paramètres évaluant la réponse, la progression et la rechute post-autogreffe nécessitent d'être validés afin de standardiser les résultats.

I.1.1.7.3 Immunomonitoring et Biobanques

Malgré des résultats plutôt satisfaisants de l'autogreffe dans les formes sévères de ScS, certains patients rechutent ou sont résistants à cette thérapeutique. Des études permettant la mise en évidence de marqueurs biologiques ou génétiques prédictifs de la réponse seraient nécessaires afin de mieux sélectionner les patients. Le biobanking d'échantillons de patients déjà greffés et la mise en place d'une évaluation clinico-biologique précise et globale permettraient sûrement de répondre à cette problématique.

Aussi, du fait de la complexité de la physiopathologie de la maladie, l'approche par auto-CSH dans la ScS reste empirique et il est difficile d'identifier clairement les cibles cellulaires ou moléculaires de cette approche. Le monitoring immunologique régulier des patients greffés offrirait la possibilité d'identifier certaines cibles préférentielles ou de nouveaux mécanismes d'action.

Une collaboration multicentrique combinée à une analyse précise des données issues de registres partagés grâce à des plateformes techniques adéquates est indispensable pour évaluer l'efficacité des greffes de CSH, améliorer les traitements et prévenir les complications.

Depuis 20 ans, environ 100 patients atteints de formes sévères de ScS ont bénéficié d'une procédure d'auto-CSH en France. Les résultats des différentes études et notamment des 3 essais randomisés en Europe et aux Etats-Unis (ASSIST, ASTIS et SCOT) sont concordants et montrent un bénéfice significatif sur la survie à long terme de l'auto-CSH par rapport au traitement par Cy intraveineux pour les formes sévères ou rapidement progressives de ScS.

L'auto-CSH constitue à ce jour le seul traitement réduisant de manière significative la morbimortalité de ces patients. Cette efficacité repose sur un reset immunologique avec réinitialisation de novo de la réponse immune dans l'année suivant l'autogreffe.

Néanmoins, la forte toxicité médicamenteuse associée à la procédure nécessite que l'indication d'auto-CSH soit validée en RCP par un comité d'experts spécialistes de la ScS mais également de la greffe de CSH

I.1.2 Cellules Souches Mésenchymateuses allogéniques par voie IV

I.1.2.1 Définition

Les CSM sont des progéniteurs multipotents, de nature non hématopoïétique, initialement décrites comme cellules de soutien au sein de la moelle osseuse. Depuis leur découverte, les CSM ont fait l'objet d'une multitude de publications, permettant de mettre à jour de nouvelles propriétés. La définition actuelle, établie en 2006 par l'International Society for stem Cell Therapy (ISCT), repose sur 3 critères (Dominici 2006)(Figure 12) :

- Une capacité à adhérer au plastique et proliférer en culture ;
- Un phénotype membranaire déterminé par cytométrie en flux avec une majorité de cellules (> 90%) positives pour CD105, CD73, CD90 et au moins 98% des cellules négatives pour les marqueurs hématopoïétiques CD11b, CD14, CD45 ;
- Une capacité de différenciation *in vitro* en types cellulaires issus du mésoderme (ostéoblaste, chondrocyte, adipocyte)

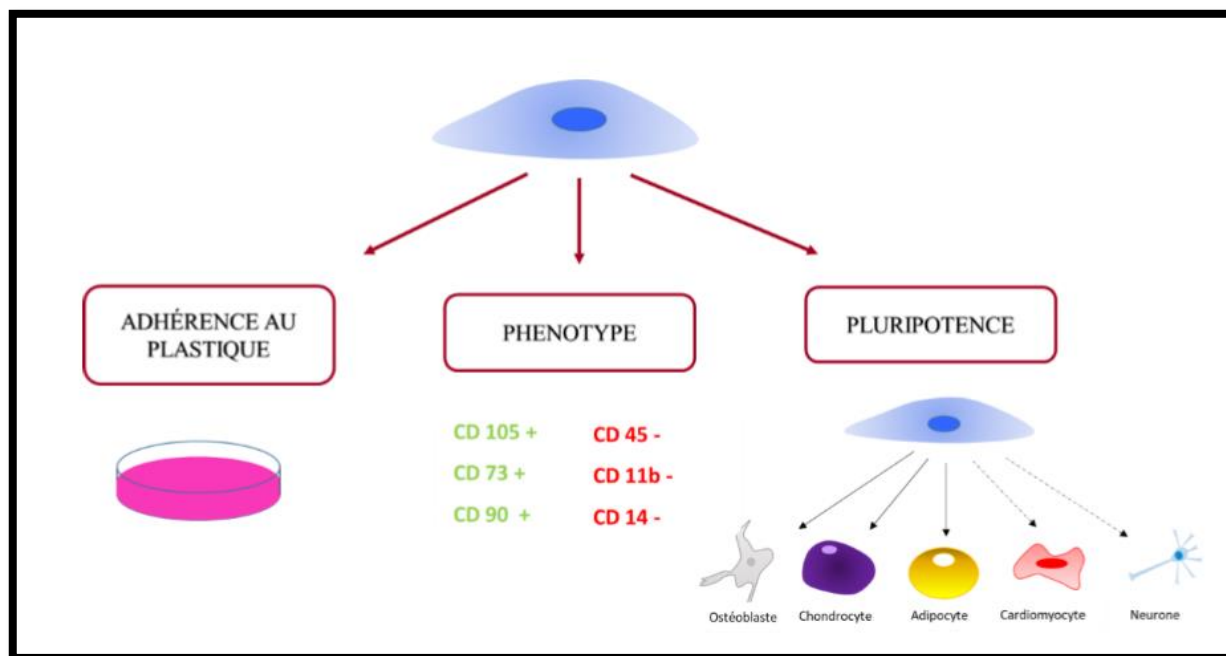


Figure 12: Critères minimums de définition des CSM selon l'ISCT

Des sources alternatives de CSM ont été mises en évidence ; parmi elles, le tissu adipeux (TA), le placenta et le cordon ombilical représentent les sources les plus utilisées.

Bien que certaines différences fonctionnelles ou phénotypiques puissent être observées entre les CSM de moelle osseuse et du TA, l'établissement de critères de définition a permis une homogénéisation des pratiques et une comparaison plus aisée des études. L'engouement pour les CSM dans les études ou les essais cliniques se justifie par un accès relativement aisé chez l'homme (surtout pour celles issues depuis le TA), un fort potentiel d'expansion *in vitro*

garantissant l'obtention d'un nombre suffisant de cellules et des propriétés multiples leur conférant un potentiel thérapeutique dans diverses pathologies (Magalon 2018).

I.1.2.2 Propriétés

L'intérêt croissant pour les CSM ces dernières années repose majoritairement sur leurs propriétés. Bien qu'initialement étudiées pour leur pluripotence, l'efficacité des CSM repose principalement sur leur effet paracrine. En effet, les CSM sécrètent de nombreuses molécules bioactives (cytokines, facteurs de croissance) (Liang 2014) et produisent des microvésicules (MVs) extracellulaires riches en ARNm, miRNA et protéines (Abreu, Extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells: a therapeutic option in respiratory diseases? 2016). (Figure 13).

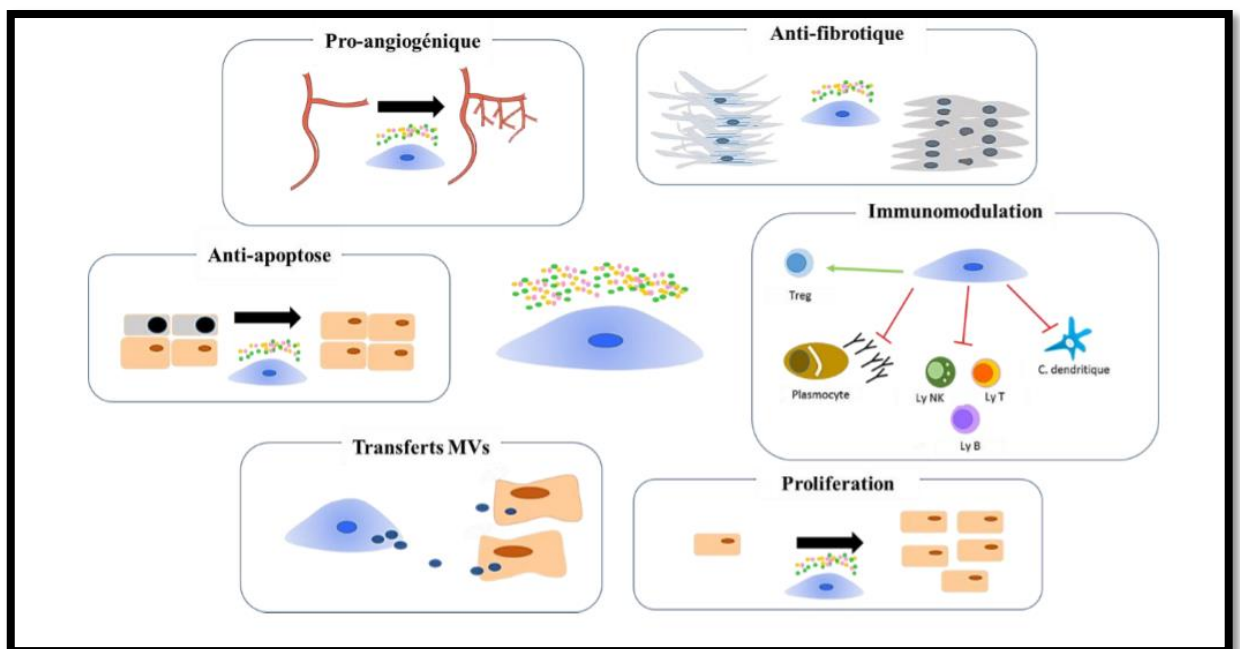


Figure 13: Principaux modes d'action paracrine des CSM

I.1.2.2.1 Effet régénératif

Initialement, le potentiel régénératif des CSM a été attribué à leur capacité de migration et de différenciation en différents types cellulaires d'origine mésodermique.

Cependant, les résultats de nombreuses études animales conduites au cours de ces dernières années ont remis en question ce paradigme (Spees 2016) et ont montré leur capacité à se différencier en des lignées d'origine non mésodermiques (Krause 2001) telles qu'en cellules épithéliales, hépatiques ou gastro-intestinales. Dans ce cas, il s'agirait alors d'une fusion entre les CSM et les cellules cibles (Theise 2005) et non d'un remplacement tissulaire.

I.1.2.2.2 Effet pro-angiogénique

L'effet pro-angiogénique des CSM est double, reposant à la fois sur un effet paracrine puissant (Rehman 2004),(Nakagami 2005) et sur une capacité de différenciation en cellules endothéliales (Planat-Benard 2004).

En effet, les CSM sécrètent un large panel de molécules pro-angiogéniques telles que le VEGF, MCP-1, bFGF et l'Hépatocyte Growth Factor (HGF) activant le recrutement de cellules endothéliales sur les sites ischémiques et la formation de nouveaux vaisseaux. Les CSM semblent promouvoir chaque étape de l'angiogénèse, depuis l'activation et la migration des CE, la production de protéases nécessaires à la dégradation de la matrice environnante jusqu'à la stabilisation du vaisseau néoformé.

L'effet paracrine pro-angiogénique des CSM peut être amplifié dans certaines conditions comme l'influence de certaines chémokines (Transforming Growth Factor Alpha (TGF α)) (De Luca 2011) ou un contexte d'hypoxie (Crisostomo 2008). En outre, il a déjà été montré que les CSM jouent un rôle crucial dans la modulation de l'angiogénèse dans des modèles d'ischémie chez l'animal (Liew 2012).

I.1.2.2.3 Effet anti-fibrotique

Même si quelques études ont pu montrer un effet bénéfique des CSM de moelle osseuse sur des lésions de fibrose de différents organes (poumons (Ni 2018), rein (Donizetti-Oliveira 2012) et peau (Wu 2014)), l'effet antifibrotique des CSM reste peu documenté. Les études in vivo (Wu 2014),(Horton 2013) testant l'efficacité des CSM de moelle osseuse dans un modèle de fibrose de la peau (bléomycine ou radio-induite) ont montré un bénéfice net de l'injection de CSM responsable d'une diminution de l'infiltrat leucocytaire inflammatoire, une augmentation du remodelage matriciel par les MMP et un nombre réduit de cellules α SMA positives.

Une équipe française s'est intéressée au potentiel anti-fibrotique des CSM isolées depuis le TA dans un modèle original murin de fibrose induite par des injections répétées d'acide hypochloreux. Dans ces travaux, les CSM dérivées du TA ont permis de réduire les lésions de fibrose d'un point de vue histologique associé à une down régulation des transcrits du TNF α et de l'IL-1b ainsi qu'à une élévation du ratio Matrix Metalloproteinase-1/Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 (MMP-1/TIMP-1) témoin d'un remodelage matriciel dans la peau et les poumons des souris (Maria 2016). Les auteurs ont aussi montré une disparition des CSM 7 jours post- injection alors que le pic d'efficacité clinique était présent à J+21

suggérant que ce potentiel repose sur un mécanisme autre que la migration et la différenciation des CSM aux sites de fibrose.

De plus, Chen et al. ont obtenu, en 2017, des résultats concordants avec une diminution de l'épaisseur de la peau et du contenu en hydroxyproline dans un modèle murin de ScS induit à la bléomycine (Chen 2017).

I.1.2.2.4 Effet Immunomodulateur/Anti inflammatoire

La découverte du potentiel immunomodulateur des CSM remonte aux travaux portant sur l'administration de CSM chez les patients souffrant de GvHD ; notamment ceux de Leblanc et al. sur les CSM haplo-identiques dans la prise en charge des patients atteints de GvHD sévère cortico-résistante qui ont montré une réduction de la mortalité liée à la greffe ($p=0.002$) et une augmentation significative de la survie globale (K. e. Le Blanc 2004).

Ce sont les tests Mixed Lymphocyte Reaction (MLR), *in vitro*, qui ont confirmé ce potentiel immunomodulateur des CSM en mettant en évidence un effet inhibiteur sur la prolifération des cellules immunitaires activées dans des modèles de cocultures avec les CSM (Bartholomew 2002).

Par la suite, Di Nicola et al. ont mis en évidence le mécanisme paracrine de cet effet dans un modèle de co-culture indirect avec insert entre CSM et lymphocytes T (Di Nicola 2002). Cependant, bien qu'un effet antiprolifératif puissant de l'ordre de 70% était observé sur les lymphocytes T, le taux d'inhibition en condition de coculture sans insert était supérieur (environ 95%). Ceci suggère que l'effet immunomodulateur des CSM repose majoritairement sur la sécrétion de diverses molécules solubles (Nauta, 2007), (Tse 2003).

Les CSM interagissent avec tous les acteurs du système immunitaire inné et adaptatif, résultant en une modulation globale de l'immunité (Nauta, 2007) (Figure 19). Elles entraînent une anergie des lymphocytes B, T, Natural Killer (NK) avec un switch des lymphocytes T vers un phénotype Th2 et freinent également l'activation et la maturation des cellules dendritiques (Mohammadpour 2015), (Rosado 2015).

Plusieurs mécanismes participent à ce potentiel immunomodulateur. Parmi eux, on retrouve l'activation de l'Indoleamine 2,3 Dioxygénase (IDO) responsable de l'accumulation de produits toxiques et donc d'un effet cytotoxique (Hwu 2000) mais également la sécrétion de facteurs solubles tels que l'IL-6, les prostaglandines.

Par ailleurs, les CSM modifient les profils de sécrétion des cytokines par les cellules immunes afin d'induire un profil anti-inflammatoire et plus immunotolérant (Aggarwal 2005).

Aussi, elles induisent l'apoptose des cellules T inflammatoires par l'activation de la voie Fas-Fas Ligand (Akiyama 2012).

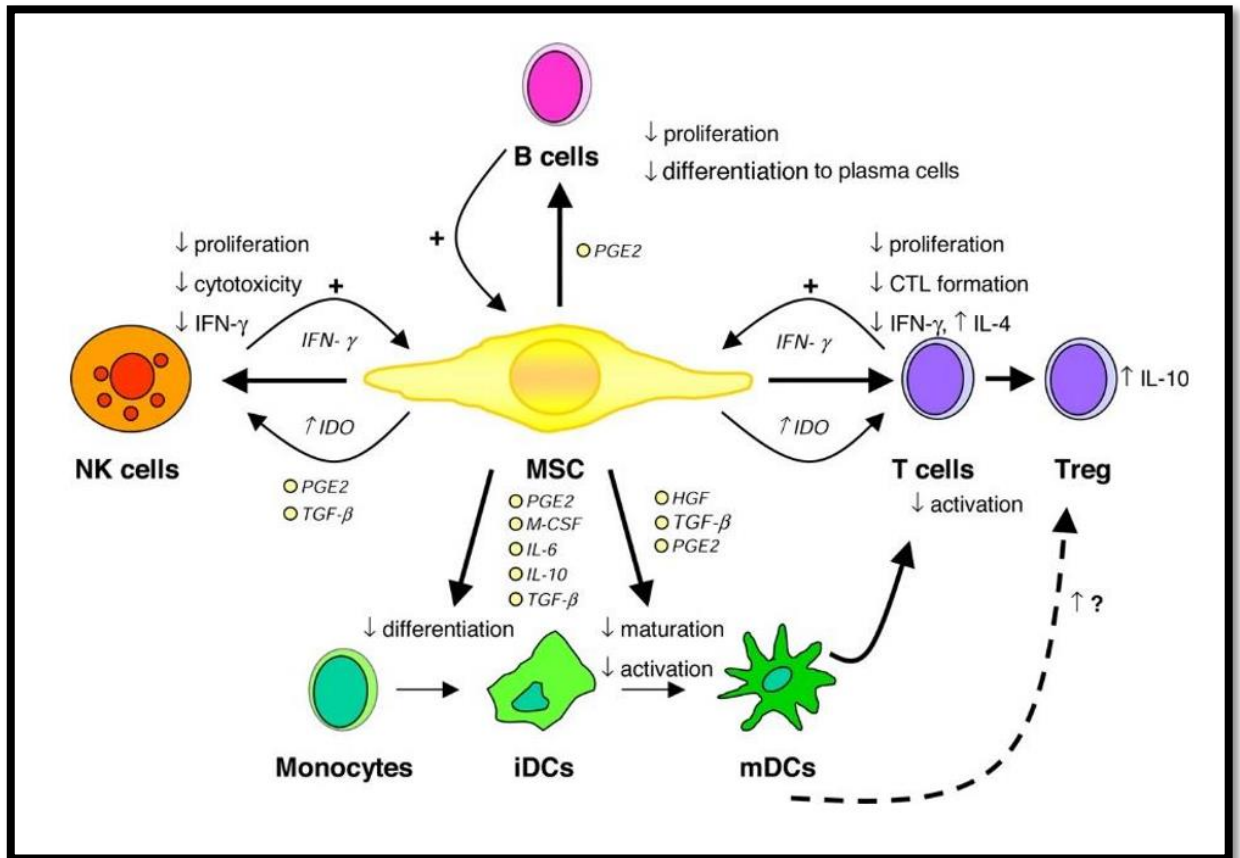


Figure 14: Fonctions immunomodulatrices des CSM (Nauta 2007).

Des études récentes ont démontré le rôle majeur des MVs dans l'effet anti-inflammatoire du sécrétome de CSM. Celles-ci sont de véritables vecteurs de communication inter-cellulaire et agissent par différents mécanismes tels que l'interaction avec des marqueurs de surface cellulaire, l'internalisation mais également la fusion membranaire libérant dans la cellule cible des ARN, des miRNA et des protéines dotées de propriétés biologiques. Ainsi, les MVs dérivées de CSM exercent un effet inhibiteur sur la différenciation et la prolifération des lymphocytes T et stimulent la sécrétion d'IL-10 et la génération de lymphocytes T reg (Abreu, Extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells: a therapeutic option in respiratory diseases? 2016).

Enfin, l'immunogénicité de CSM est très réduite (faible expression des molécules de HLA type I et l'absence de HLA-II à leur surface (K. & Le Blanc 2012)), Permettant ainsi d'envisager le développement d'approches allogéniques sans régimes de conditionnement intensifs.

Ainsi, la découverte des propriétés immunomodulatrices des CSM a permis de faire passer progressivement la thérapie cellulaire fondée sur les CSM du domaine de la médecine régénérative à celui de l'auto-immunité.

I.1.2.3 Essais dans la ScS

L'identification de nouvelles cibles pathogéniques a amené au développement de nouvelles thérapies cellulaires et géniques. Grâce à leur potentiel à la fois immunomodulateur, trophique et pro-angiogénique, les CSM peuvent être employées à visée régénérative mais également dans des approches d'immunomodulation. Ainsi, les CSM représentent un candidat de choix dans la prise en charge de la ScS.

L'utilisation en clinique des CSM par voie IV dans la ScS a été initialement décrite dans deux rapports de cas et une série de cas (Guiducci 2010)–(Keyszer 2011) pour un total de 7 patients (6 greffes allogéniques et 1 autologue). Les patients souffraient d'une nécrose cutanée étendue et/ou d'une fibrose pulmonaire et cardiaque. Les trois rapports ont noté une cicatrisation importante des ulcères et des zones nécrotiques de la peau après l'administration systémique de CSM. La diminution du mRSS a également été rapportée et les résultats de l'angiographie ont indiqué une néovascularisation.

Ces résultats ont encouragé la mise en place de deux essais à plus grande échelle évaluant l'injection de CSM allogéniques par IV dans la ScS : un essai réalisé en Chine (NCT00962923) publié en 2017 (Zhang 2017) et un essai réalisé à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-ArthritisRes. Ther. 21

I.2 Thérapies cellulaires par voie locale

La ScS se manifeste par des atteintes (micro-)vasculaires conduisant à des lésions d'ischémie et de fibrose développées dans la partie 1 de ce travail. Ceci justifie le développement de thérapies angiogéniques riches en progéniteurs endothéliaux ou favorisant la formation de nouveaux vaisseaux pour les patients sclérodermiques.

Si la vasculogénèse est longtemps restée un processus de croissance vasculaire restreint à la période embryonnaire, ce concept a été révisé en 1997 avec les travaux pionniers d'Asahara et al. (Asahara, Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis 1997) qui fournissent la première évidence de l'existence d'un mécanisme de vasculogénèse en période post-natale. Ces travaux décrivent la présence dans le sang périphérique adulte de progéniteurs endothéliaux (PE) identifiés parmi une fraction des cellules mononucléées coexprimant l'antigène CD34 et le récepteur 2 du VEGF également appelé KDR.

Ces cellules sont caractérisées sur le plan fonctionnel par une capacité de prolifération et de différenciation endothéliale *in vitro* et une aptitude à promouvoir la néovascularisation *in vivo*.

Divers modèles de transplantation médullaire chez l'animal ont établi que ces cellules, mobilisées à partir de la moelle osseuse sous l'influence de différentes cytokines ou de facteurs de croissance, sont capables de rejoindre spécifiquement les sites de néovascularisation où elles contribuent significativement à la croissance ou à la réparation endothéliale lors de processus physiologiques ou en réponse à l'ischémie (Asahara, Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization 1999),(Tongers 2010).

Chez l'homme, de nombreux travaux précliniques ont établi que l'injection de PE obtenus par isolement et amplification *ex vivo* depuis le sang périphérique humain ou contenus dans la fraction mononuclée de cellules médullaires, induit le développement de néo-capillaires et favorise le rétablissement de la perfusion tissulaire dans différents modèles d'ischémie périphérique ou myocardique (Kalka 2000),(chatteman 2000).

Cependant, l'identité précise des progéniteurs endothéliaux reste un sujet de débat.

Des progrès récents dans la caractérisation des PE présents dans la circulation sanguine ont permis d'identifier au moins deux sous-populations (Zaccone 2015) : des progéniteurs « précoces » d'origine hématopoïétique dits « myéloïdes » appelés Myeloid Angiogenic Cells (MAC) et des progéniteurs « tardifs » ou Endothelial Colony Forming Cells (ECFC).

La détermination de l'origine et du réservoir tissulaire des ECFC chez l'adulte a fait l'objet de travaux récents. Sur la base d'études menées sur les ECFC de patients atteints de maladies clonales touchant les CSH, il a été clairement établi que les ECFC n'appartiennent pas au lignage hématopoïétique (Yoder 2007) remettant en question leur présence au sein de la moelle osseuse. A l'inverse, l'existence d'ECFC résidents dans la paroi vasculaire est confortée par de solides observations (Ingram 2005),(Psaltis 2015).

Ceci a conduit à considérer le Tissu Adipeux (TA), richement vascularisé, comme une nouvelle source facilitant l'accès à des ECFC autologues.

Différentes stratégies utilisant le TA ou ses dérivés ont déjà été utilisées comme traitement dans la prise en charge du handicap de la main ou du visage chez des patients atteints de ScS.

I.2.1 Tissu Adipeux non manipulé

I.2.1.1 Définition

Le TA, présent en grande quantité chez les mammifères, est surtout connu pour permettre de survivre à des épisodes d'apports caloriques limités en emmagasinant de l'énergie excédentaire sous forme de lipides lors de périodes d'abondance.

Les adipocytes, principales cellules composant le TA, sont les seules cellules qui sont spécialisées et parfaitement adaptées pour accumuler les lipides sans compromettre leur intégrité fonctionnelle grâce à leur machinerie enzymatique appropriée (Fonseca-Alaniz 2007).

Le TA est un organe grandement vascularisé. Son développement est étroitement relié à celui du réseau vasculaire qui le compose (Crandall 1997).

L'histoire du transfert de graisse autologue remonte à la fin du XIXe siècle où il fut utilisé initialement pour « combler » des plaies, dépressions...

I.2.1.2 Propriétés

Le TA blanc est un tissu conjonctif d'origine mésenchymateuse riche en différents types cellulaires (adipocytes et fraction vasculaire stromale). Il possède deux fonctions principales : – un rôle métabolique par le stockage et la libération des lipides ; – un rôle endocrinien qui synthétise et sécrète des adipokines et des cytokines, qui agissent par voie autocrine ou paracrine (Nseir 2017).

Par ailleurs, le TA se caractérise par une capacité d'adaptation remarquable : on peut observer le remodelage, l'expansion ou la régression du tissu à une échelle importante tout au long de la vie d'un individu. Pour assurer cette plasticité, il existe une communication étroite entre les CE et les adipocytes dans le TA via une signalisation paracrine impliquant des facteurs sécrétés ou encore par l'intermédiaire de contacts cellule-cellule.

Le transfert de TA purifié était initialement utilisé pour son effet volumateur. Cependant, l'utilisation à large échelle de cette approche a mis en évidence des propriétés supplémentaires, et notamment trophiques, sur la qualité de la peau.

Cette trophicité a été ensuite attribuée à la présence de cellules souches multipotentes au sein du TA découverte en 2001 par l'équipe de Zuk (Zuk 2001). Il est démontré dans cette étude pionnière que le TA contient une population de cellules souches multipotentes : les Adipose Stromal/Stem Cells (ASC) dont les propriétés sont similaires aux CSM de la moelle osseuse décrites dès 1960.

I.2.1.3 Essais et résultats dans la ScS

I.2.1.3.1 Handicap de la main

La greffe de TA autologue, aussi appelée lipofilling, est l'une des procédures les plus répandues dans l'ère de la chirurgie plastique. Néanmoins, son application dans la ScS est récente puisque ce n'est qu'en 2014 que le TA a été testé dans la prise en charge du syndrome de Raynaud (Bank 2014).

Bank et al, en 2014, rapporte les résultats d'une étude monocentrique ouverte destinée à évaluer de la réinjection de graisse autologue dans les mains de 13 patients souffrant de syndrome de Raynaud réfractaire dont 9 femmes atteintes de sclérodermie. Le TA a été injecté localement au niveau de la paume et du dos de la main. La procédure était bien tolérée et a permis de réduire significativement la douleur, la gravité des crises induites par le froid et de favoriser la cicatrisation des ulcères (Bank 2014).

Ces résultats sont confortés par les travaux de Del Papa et al., qui ont rapporté l'efficacité de l'injection autologue de TA purifié dans les doigts atteints pour le traitement des ulcères digitaux réfractaires chez les patients sclérodermiques (N. e. Del Papa, Regional implantation of autologous adipose tissue-derived cells induces a prompt healing of long-lasting indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis 2015).

Le TA a été récolté après lipoaspiration sous anesthésie locale, puis centrifugé. Les phases supérieure et inférieure, contenant l'huile et les adipocytes matures ainsi que les résidus de sang et de plasma, ont ensuite été éliminés, et seule la couche intermédiaire appelée ATDC par les auteurs, pour Adipose Tissue Derived Cell, a été injectée.

La guérison de l'ulcère était observée chez tous les patients et aucun ulcère n'est réapparu. Une réduction significative de la douleur a été observée après quelques semaines sans aucun effet indésirable rapporté. Une évaluation par capillaroscopie a permis de détecter une croissance et augmentation très significative du nombre de capillaires ($p < 0,0001$). Une diminution de la résistance artérielle évaluée par échographie Doppler a également été notée après 1, 3 et 6 mois, comparativement à l'état initial.

Par la suite, un essai randomisé contre placebo (solution saline) mené par la même équipe en 2018 (NCT 03406988) confirme l'efficacité et la sécurité de cette procédure avec une guérison à 8 semaines des ulcères chez 23 des 25 patients qui ont reçu le TA versus 1/13 dans le groupe placebo (N. e. Del Papa, Regional grafting of autologous adipose tissue is effective in inducing prompt healing of indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis: results of a monocentric randomized controlled study 2019) (Figure 20).



Figure 15: Guérison progressive des ulcères digitaux après injection de TA autologue (N. e. Del Papa, Regional implantation of autologous adipose tissue-derived cells induces a prompt healing of long-lasting indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis 2015).

I.2.1.3.2 Handicap du visage

L'atteinte du visage au cours de la ScS est une plainte fréquente des patients tant au plan esthétique (télangiectasies, amincissement des lèvres, ...), que fonctionnel (limitation de l'ouverture buccale, problèmes gingivo-dentaires, syndrome sec, ...).

Il semble que dans la forme cutanée pure de sclérodémie (morphée et coup de sabre), le transfert de TA autologue donne de bons résultats, persistents plusieurs années après la procédure (Consorti 2012),(Roh 2008).

Sautereau et al. ont protocolisés une approche simple de réinjection de micrograisse, TA purifié par système Puregraft® (Puregraft, San Diego, Californie), pour la prise en charge du handicap du visage des patients atteints de ScS (Sautereau, Efficacy of Autologous Microfat Graft on Facial Handicap in Systemic Sclerosis Patients 2016). L'injection de micrograisse autologue a été réalisée chez 14 patientes sous anesthésie locale. Une diminution moyenne du score Mouth Handicap in Systemic Sclerosis Scale (MHSS) de 10,7 points à 6 mois a été observée. En fin de suivi, 75% des patients se disaient satisfaits du traitement par microinjection de TA.

Plus récemment, l'injection de TA purifié (centrifugation 700g pendant 3 minutes) dans la région péri-orale chez 20 patientes atteintes de formes diffuses de ScS a montré une amélioration significative de l'ouverture buccale et une amélioration de la néovascularisation de la peau (objectivée par capillaroscopie et densité vasculaire) (N. e. Del Papa, Autologous fat grafting in the treatment of fibrotic perioral changes in patients with systemic sclerosis 2015).

Enfin, des approches combinant le TA à d'autres produits de médecine régénérative ont été évaluées dans la ScS. Par exemple, le Plasma Riche en Plaquettes (PRP), concentré plaquettaire issu du sang périphérique de production facile et rapide, a été combiné au TA dans deux études pour la prise en charge du handicap du visage chez les patients sclérodermiques. Virzì et al. (Virzi 2017), ont ainsi traité six patientes par l'administration séquentielle de PRP puis de TA. Les résultats ont montré une augmentation substantielle de l'élasticité cutanée entraînant une nette amélioration de l'ouverture buccale.

Notre équipe a également rapporté l'efficacité de l'association graisse-PRP chez 2 patientes atteintes de ScS (Philandrianos 2017). Contrairement à l'étude de Virzì, les produits étaient mélangés extemporanément avant l'injection. Les résultats montraient à 12 mois une diminution du handicap de la face évaluée par le score de MHISS et une capacité d'ouverture buccale plus importante. Cependant, l'apport réel de PRP mérite d'être évalué dans des essais comparatifs de plus grande échelle.

I.3 Adipose stem/stromal cells (ASC):

I.3.1 Définition :

Les cellules souches dérivées du tissu adipeux (ASC) sont systématiquement isolées de la fraction vasculaire stromale (SVF) du tissu adipeux homogénéisé. Des travaux novateurs d'Alexander Friedenstein de l'UM et Maureen Owen de l'UO ont documenté la présence de fibroblastes dérivés de la moelle osseuse ou de cellules stromales capables de se différencier en plusieurs lignées, l'ISCT a officialisé l'acronyme MSC en tant que «cellules stromales multipotentes» qui pouvaient être identifiées sur la base de l'expression d'un sous-ensemble de stromales positives et hématopoïétiques négatives associés aux antigènes de surface associés aux cellules ainsi que leur capacité à se différencier le long des lignées adipocytaire, chondrocytaire et ostéoblastique in vitro, et possèdent les mêmes propriétés que les CSM de moelle osseuse.(Shwun Lin, et al. 2010)

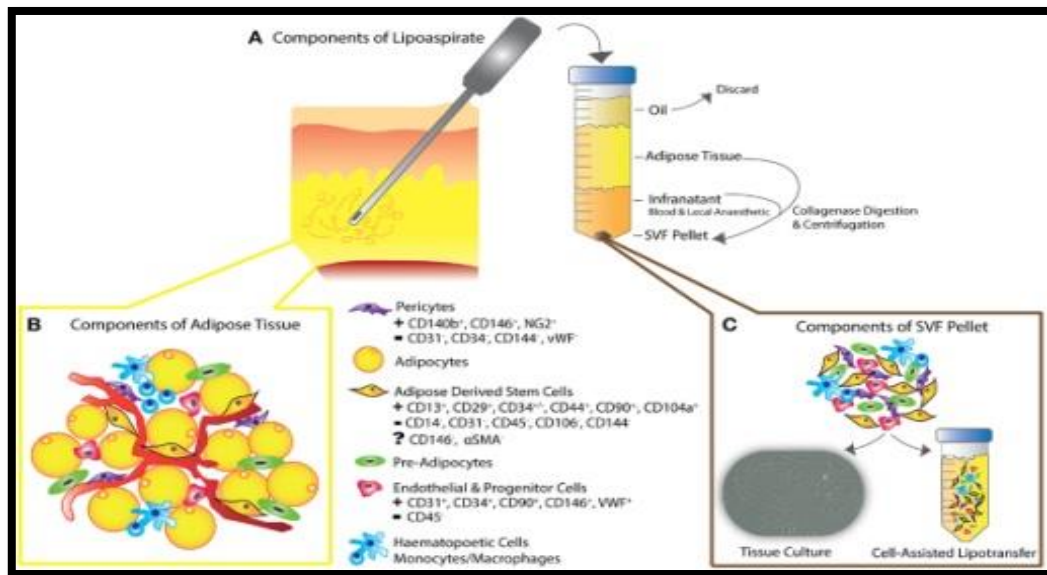


Figure 16: Isolement stromal / cellules souches dérivé du tissu adipeux. (Gimble, et al. 2013)

I.3.1.1 Essais et résultats dans la SCS

La thérapie cellulaire avec des ASC pour le traitement des manifestations cutanées chez les patients atteints de ScS. Dans le but de contribuer à améliorer leur défiguration esthétique et leurs séquelles physiques, telles que l'atrophie faciale, la fonte musculaire et les contractures articulaires. Un élément clé de l'ingénierie tissulaire est un idéal scaf-fold qui peut fournir un support structurel et un environnement favorable pour la croissance des cellules.

Les ASC ont une capacité de subir une différenciation multi-lignage et un auto-renouvellement, De plus peuvent être facilement récoltés à partir de petits volumes d'aspiration de liposuccion ,dans un échafaudage d'acide hyaluronique (HA) comme source idéale et sûre de cellules souches autologues pour le traitement des patients sclérodermiques.

La première étude été approuvé par le comité d'éthique évaluant l'injection locale d'ASC chez 6 patients souffrant de sclérodermie localisée(4hommes et 2 femmes) par une techniques chirurgicales, le bas-ventre a servi de site donneur pour tous les patients de TA environ 10ml ensuite traitée in vitro pour l'isolement d'ASC et réinjectée trois semaines plus tard au niveaux des zones les plus accessibles était réalisée selon la demande du patient.(Scuderi, et al. 2013)

La tolérance fut excellente ; la complication la plus fréquente ayant été la présence d'ecchymoses aux zones d'injection. Les patients ont tous jugé « satisfaisant » le résultat obtenu. Les auteurs ont noté l'arrêt de la progression locale de la maladie dans 100% des cas,

une amélioration de la souplesse de la peau (83% des cas), une régression de la dyschromie (67% des cas) et la réduction de l'érythème (17% des cas).

Ces résultats encouragent une étude plus approfondie de la compréhension par laquelle les ADSC peuvent avoir un impact sur la fibrose tissulaire.

Une étude italienne du handicap buccal en SSc. Dix patients SSc consécutifs, répondant aux critères de l'American College of Rheumatology (ACR), ces patients avaient un épaissement péri-orale avancé et une limitation de l'ouverture buccale liés à la sclérodermie systémique.

Les patients ont été répartis en deux groupes comme suit: 5 patients ont été traités par greffe de graisse (lipofilling) et 5 patients ont reçu une infiltration d'ADSCs produite par l'usine de cellules de notre institution. Les patients n'ont reçu aucune rémunération pour leur inclusion ou traitement dans cette étude.

Après le premier traitement, tous les patients ont subi la même procédure 3 mois plus tard. Le suivi était à 1 semaine, 1 mois et 1 an. Au cours du suivi, il a été possible de comparer nos résultats obtenus en utilisant une greffe de graisse avec une infiltration d'ADSC.(Onesti, et al. 2016)

Essais Manus (Mesenchymalstromalcells for Angiogenesis and Neovascularization in digital Ulcers of Systemic Sclerosis) est une instance randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo a été approuvée par le Comité central néerlandais de la recherche. 20 patients avec SSc avec ulcères digitaux réfractaire seront randomisés pour recevoir 8 injections intramusculaires avec un placebo ou 50×10^6 MSC.

Le résultat principal est la toxicité du traitement 12 semaines après l'administration. Les critères de jugement secondaires comprennent les événements indésirables, le nombre et le temps de guérison de l'UA, la douleur, la fonction de la main rapportée, la qualité de vie et l'activité de la maladie SSc.

Nous évaluerons également les changements dans le modèle de capillaroscopie des plis des ongles, ainsi que les paramètres biochimiques et les biomarqueurs dans le sang périphérique et les biopsies cutanées.

Si les résultats confirment l'innocuité, la faisabilité et l'efficacité potentielle, un grand essai contrôlé randomisé multicentrique avec un suivi plus long sera lancé en se concentrant sur l'efficacité.(Rhijn-Brouwer, et al. 2018)

La mise au point de thérapies innovantes d'utilisation locale pour la prise en charge du handicap de la main ou du visage est indispensable pour soulager les lésions déjà développées chez les patients sclérodermiques. La découverte de cellules souches dans le TA a totalement

révolutionné le champ de la médecine régénérative. En effet, initialement utilisé pour son effet volumateur, le TA possède des propriétés trophiques et régénératives attribuées aux CSM et PE qu'il contient.

Depuis, plusieurs produits de thérapie cellulaire sont à l'essai dans la ScS. Parmi eux, la FVS et les ASC ont montré des résultats encourageants dans la prise en charge des complications de la ScS tels que les ulcères digitaux.



ETUDE PRATIQUE

Chapitre III

Matériels et Méthodes

I. OBJECTIF

L'objectif de notre étude est de déterminer l'évolution de la sclérodémie systémique

II. Cadre de l'étude

L'étude est réalisée du service de médecine interne du CHU de de Sidi Bel Abbés.

III. Type et durée d'études

L'enquête est déroulé entre la période février-juin 2020. Il s'agit d'une étude de cas portant sur l'évolution de la ScS d'une patiente de 18 ans qui à contrarier la maladie depuis son très jeune âge.

IV. Population d'études

Une adolescente de 18ans

V. Les variables étudiées

- Le poids (en kg)
- La taille (en cm)
- L'IMC : l'indice de la Masse Corporelle il est calculé après mesure du poids et la taille,

P/T^2 (kg/m²)

- Les bilans sanguins
- Les résultats de l'imagerie....

VI. La méthodologie entreprise

Pour traiter ce sujet nous nous sommes aidées par la méthode de l'anamnèse, de ce fait nous avons étudié les antécédents médicaux et l'historique de la patiente, ces douleurs actuelles En conséquence les résultats du diagnostic et le schéma thérapeutique.

Nous avons recueilli nos données lors de l'hospitalisation de la patiente, nous avons utilisé :

- A. En premier lieu un interrogatoire pour avoir une idée :
 - Sur l'histoire de la maladie depuis son commencement ;
 - Ces symptômes ;

- Son évolution.
- B.** En deuxième lieu l'exploitation du dossier médicale de la patiente :
 - Bilan sanguin,
 - Bilan immunologique,
 - L'imagerie
- C.** Et en fin se renseigner du diagnostic établi et la thérapie entreprise.

VII. Saisie et Analyse des données

Dans l'étude de cas le traitement et l'analyse des données statistiques n'est pas très important puisqu'il existe un seul cas mais tout de même nous avons utilisé logiciel EXCEL. 2013 pour faire des tableaux et un graphe.

Chapitre IV

Résultats et discussion

I. Résultats

I.1 Présentation de la patiente

Il s'agit de la patiente NATAH Manel âgée de 18ans.

- Poids 30 kg, taille : 130cm, IMC : 17.75 (insuffisance pondérale)
- Aînée d'une fratrie de 3 filles,
- Sans antécédent personnelle, ni familiale,
- Issu d'une grossesse normale et un accouchement normal,
- Période néonatale calme,
- Croissance ralentie,
- Retard pubertaire.

Admise au sein de service de médecine interne du CHU de Sidi Bel Abbés pour une prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Depuis l'apparition des premiers signes, les médecins ont cherché à diagnostiquer la maladie.

✚ La recherche d'une maladie rare et principalement une maladie auto-immune doit se faire devant un contexte clinique objectif.

Les examens doivent comprendre :

1. Une prise de sang pour recherche une inflammation ;
2. Un bilan immunologique, avec la recherche des auto-anticorps ;
3. L'exploration par les différents types d'imagerie pour faire le diagnostic des

organes atteints

✚ Nous allons suivre l'histoire de la maladie de Manel :

I.2 L'histoire de la maladie :

Tableau 6 : l'histoire de la maladie

Année	Les tests effectués et diagnostics
2010	La patiente Manel née le 18 avril 2002. Les premiers signes amenant Manel à consulter pour des doigts gonflés, des douleurs articulaires. Le premier diagnostic était un syndrome de Raynaud à l'âge de 8 ans Le diagnostic était difficile car Il n'y a pas de test diagnostique spécifique de la sclérodermie systémique,
2011	A l'âge de 9 ans, Manel était opérée pour un abcès appendiculaire Une sclérodermie systémique limitée était confirmée
2012	Pas de suivi
2013	Pas de suivi
2014	À l'âge de 12 ans : <u>Une échographie abdominale</u> conclu que l'examen ultrasonore abdomino-pelvien est sans anomalies échographiquement perceptibles ;
2015	<u>Un compte rendu de fibroscopie digestive haute</u> , révèle une gastrite fundique petechiale modérée et hypotonie du sio sans œsophagite ; <u>Echographie doppler normale.</u>
2016	A l'âge de 13 ans <u>Une échographie abdomino-pelvienne</u> révèle une dimension limite de la rate avec aspect de micro vacuolisation sans nodule.
2017	Examen ultrasonore abdomino-pelvien sans anomalie perceptible
2018	Quelques analyses : bilan sanguin et dosage de les SGOT (Sérum) Retour de Manel

I.2.1 Les tests effectués à partir de 2019 :

Tableau 7 : Les tests effectués à partir de 2019 :

Année	Les tests effectués et diagnostics
2019	<p>Mois de Mai : <u>Electrophores des protéines sériques</u></p> <p>Commentaire : hypergammaglobulinémie : due soit à une maladie infectieuse, soit hémopathies, soit maladie lymphatique.</p> <p><u>Examen de marquage sérologique de la maladie cœliaque :</u></p> <p>Absence d'anomalie qualitative des IGG, IGA et IGM, ainsi que des chaînes légères Kappa et Lamda.</p> <p>Commentaire : Absence de la maladie cœliaque.</p> <p><u>Exploration échographique pour une Splénomégalie :</u></p> <p>Apparence homogène, pas d'anomalie viscérale visible, pas d'argument en faveur d'une thrombose portale.</p> <p>Mois de juin : <u>Résultat du scanner thoracique :</u></p> <p>Infiltrat alvéolo-interstitiels basal bilatéral accompagné de quelques micronodules pulmonaires solides non excavés épars bilatéraux et de multiples kystes aériques millimétriques.</p> <p><u>Scanner des sinus :</u></p> <p>Perforation cartilagineuse de la cloison nasale pouvant évoluer dans le cadre d'une maladie de Wegener débutante ou autre.</p> <p>Hypertrophie des végétations à confronter aux données de la nasopharyngoscopie.</p> <p><u>Compte rendu endoscopique :</u></p> <p>Perforation de la cloison nasale sans retentissement+ hypertrophie lymphoïde du toit du cavum : végétation adénoïdes : adénoïctomie sous anesthésie générale avec étude histologique.</p> <p><u>Echographie abdomino-pelvienne :</u></p> <p>Examen ultrasonore abdomino-pelvien met en évidence un épaississement pariétal vésical en rapport avec une cystite.</p>
2019	<p>Mois d'Août</p> <p><u>Examen TDM abdominal :</u></p> <p>Hépatosplénomégalie homogène sans dysmorphie hépatique ou d'anomalie vasculaire associée à des multiples adénopathies hilaires splénique hépatique cœliaque et rétro-péritonéales dont la plus volumineuse 25/14 mm pas d'épanchement intra-péritonéal.</p>
2020	<p>Plusieurs séjours à l'hôpital : Fièvre, douleur articulaire, respiration difficile, infection urinaire</p> <p>Scanner du thorax : multiples adénopathies cervico-oxillo-médiastinale et abdominales associée à des multiples micro-nodules pulmonaires bilatéraux : intérêt de confronté aux données histologiques.</p> <p>Discret atteinte interstielle postéro-basale bilatérales sans signe de fibrose, signe d'HTAP minime</p>

I.2.2 Diagnostic actuel

ScS diffuse avec une Pneumopathie interstitielle diffuse PID et hypertension artérielle pulmonaire HTAP minime avec un syndrome infectieux.

I.3 Test sanguin et immunologique

Nous avons choisi seulement deux résultats qui sont significativement différent pour chaque analyse.

Tableau 8 : les résultats de test sanguin 1

<i>Elément</i>	<i>Dosage</i>	<i>Norme</i>	<i>Dosage</i>	<i>Norme</i>
GLOBULES ROUGES	3.55	4.1 - 5.3	3.38	4.1 - 5.3
	Millions/mm3		10⁶/MM3	
<i>Hemoglobines</i>	8.8 g/100ML	12.5 – 15.0	7.9 g/dl	12.5 – 15.0
<i>Hématocrites</i>	27.6%	37 – 47	25.7 %	37 – 47
<i>VGM</i>	77.7 fl	78 – 85	76.3 fl	78 – 85
<i>TCMH</i>	24.8 pg	27 – 32	23.27 pg	27 – 32
<i>CCMH</i>	31.9g/100ml	30-35	30.7 g/dl	30-35
GLOBULES BLANCS	2.53	4-10	2.10³/mm3	4-10
	milliers/mm3			
<i>Neutrophiles</i>	66%	50-70	1.24*10³/mm3	1.6-7.5
<i>Lymphocytes</i>	26.1 %	20-40	852.3/mm3	1000-4000
<i>Monocytes</i>	7.5 %	2-8		2-8
<i>Plaquettes</i>	293 milliers/mm3	150-400	193 milliers/mm3	150-400
<i>Eosiniphiles</i>	0.0 %	1 à 3		
<i>Basophiles</i>	0.4 %	0- 1		

Tableau 9 : les résultats de test sanguin 2

Elément	Dosage	Norme	Dosage	Norme
CRP	26.47mg/l	<6	4.0 mg/l	<6
Albumine	43.78 g/l	35-50	34.3 g/l	35-53
Urée	0.29 g/l	0.10-0.50		
Créatinine	6.28 mg/l	4-14	04 mg/l	4 à 12
Urée	21 mg/dl	10 à 50	0.10 g/l	0 .10 à 0.50
Créatinine	08 mg/l	F : 05 à 09		
TGO	27 UI/L	<40	40 UI/L	<40
TGP	06 UI/L	<40	22 UI/L	<40
Vitamine D 25 hydroxy	9 ng/ml	<20 état carentiel		
IGA	3.95 g/l	0.7-4.0		
VS à l'heure	100 mm	3 à 8 mm	120 mm/h	2-10

I.4 Test hormonologique

Tableau 10 : les résultats de test hormonologique

30/12/2010

30/10/2012

Facteurs Anti Nucleaire : Résultats :	AcAnti Nucleaire :
Ac anti nucléaires Négatif	Ac anti Sm/nRNP Positif
Ac anti SSA Négatif	Ac anti Sm Négatif
Ac anti SSB Négatif	Ac anti SSA Négatif
Ac anti Sm Négatif	Ac anti Ro-52 Négatif
Ac anti Sm/RNP Négatif	Ac anti SSB Négatif
Ac anti Scl70 Négatif	Ac anti Scl70 Négatif
Ac anti JO1 Négatif	Ac anti JO1 Négatif
Ac anti CENP-B(centromère) Négatif	Ac anti CENP-B(centromère) Négatif
	Ac anti DNA Négatif
	Ac anti Nucléosomes Négatif
	Ac anti Histone Négatif
	Acanti Rib-P Négatif

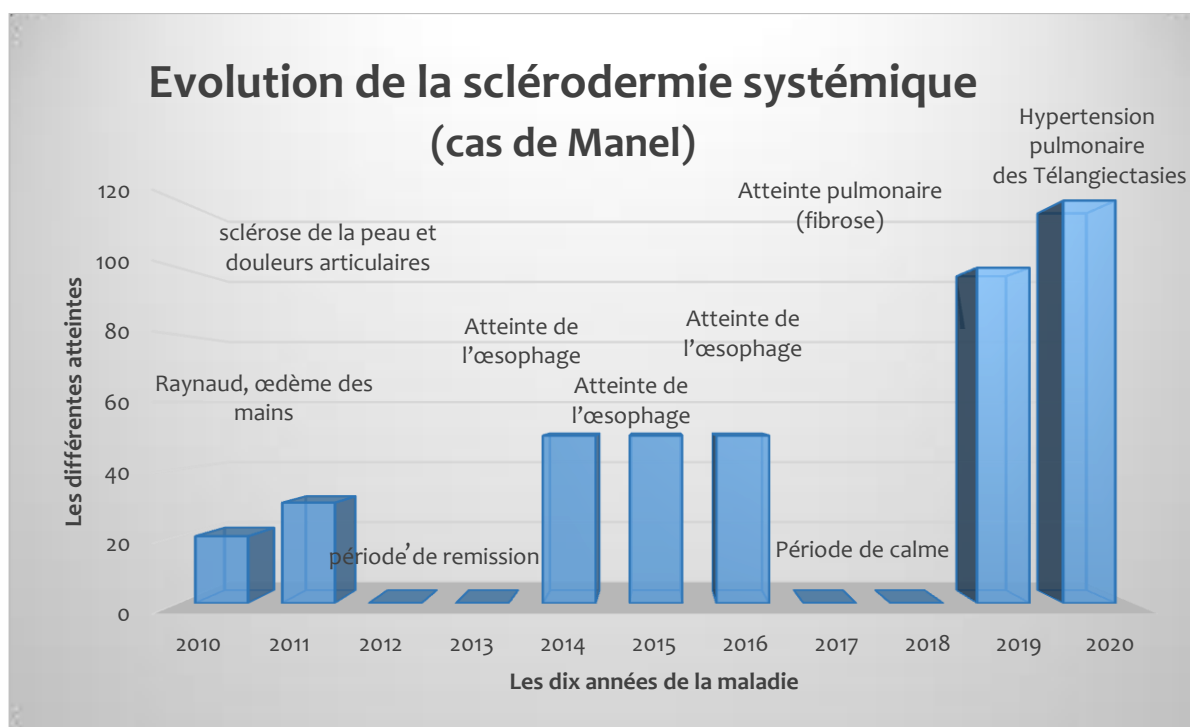






Figure 17 : Evolution de la sclérodermie systémique (cas de Manel)

I.5 Le traitement de base pendant ces hospitalisations

-  **Oxygénothérapie 6L/mn**
-  **Surveillance à la température**
-  **Antibiothérapie**
-  **Traitement d'HTA**

I.6 Le dernier traitement prescrit à Manel

I.6.1 ERATAN Bosentan 125mg

Classe pharmaco thérapeutique : ANTIHYPERTENSEURS, code ATC : C02KX01.

Les comprimés pelliculés de Bosentan Mylan contiennent du bosentan qui bloque une hormone présente naturellement dans l'organisme appelée endothéline-1 (ET-1), qui provoque le rétrécissement des vaisseaux sanguins.

Le bosentan entraîne une dilatation des vaisseaux sanguins et appartient à la classe des médicaments appelée « antagonistes des récepteurs de l'endothéline ».

Bosentan Mylan est utilisé pour traiter : L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) qui est une maladie due à un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les

poumons qui provoque une augmentation trop élevée de la pression sanguine dans les vaisseaux sanguins (artères) situés au niveau des poumons et qui transportent le sang du cœur vers les poumons. Cette pression réduit la quantité d'oxygène qui peut arriver dans le sang au niveau des poumons, rendant les activités physiques plus difficiles. Le bosentan dilate les artères situées au niveau des poumons, afin de faciliter le travail de pompe du cœur pour faire circuler le sang dans les artères. Ainsi, la pression sanguine au niveau des poumons est diminuée ce qui a pour conséquence de soulager les symptômes.

Bosentan Mylan est utilisé pour traiter les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle III pour améliorer la capacité à pratiquer une activité physique et ses symptômes. La « classe fonctionnelle » correspond au niveau de sévérité de la maladie : « la classe III » est définie par une limitation marquée de l'activité physique, une certaine amélioration peut également être observée chez des patients en classe fonctionnelle II. « La classe II » est définie par une limitation légère de l'activité physique.

I.6.2 FUMARATE FERREUX 200mg

CLASSE PHARMACO-THÉRAPEUTIQUE Hématologie : Anti-anémique

Ce médicament contient du fer. Le fer est nécessaire à la formation de l'hémoglobine, contenue dans les globules rouges, qui assure le transport de l'oxygène dans le sang. Il est utilisé dans : - Anémie par carence en fer.

- Traitement préventif de la carence en fer de la femme enceinte lorsque les apports alimentaires sont insuffisants.

I.6.3 PRECORTYL® 5 MG

Formes et présentations comprimé. Boîte de 30

Classe pharmaco-thérapeutique Endocrinologie et Hormones : Glucocorticoïdes.

Il est utilisé dans le traitement de certaines maladies graves (cancer, sclérose en plaques, rhumatisme articulaire aigu, par exemple), mais également de maladies plus bénignes (allergie, crise d'asthme, sinusite aiguë, otite). Dans ces derniers cas, le traitement est souvent court.

I.6.4 VITAMINE D3 BON 200 000 U.I. / 1 ml, solution injectable IM en ampoule

Classe pharmaco-thérapeutique : vitamine D – code ATC : A11CC05.

Ce médicament contient de la vitamine D qui permet la fixation osseuse du calcium. Il est indiqué dans la prévention et le traitement des carences en vitamine D.

I.6.5 FLIXOTIDE 50 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

Classe pharmaco thérapeutique : Glucocorticoïde par voie inhalée - code ATC : R03BA05.

Ce médicament est un corticoïde (dérivé de cortisone) qui s'administre uniquement par voie orale inhalée (en l'inspirant).

C'est un médicament anti-inflammatoire préconisé en prises régulières pour le traitement continu de l'asthme.

II. Discussion générale

L'évolution de la ScS est très variable d'un individu à l'autre. Les ScS avec atteinte cutanée diffuse s'étendent en général pendant les trois premières années de la maladie, et peuvent régresser progressivement ensuite (Paul Legendre et Luc Mouthon, juin 2015).

Selon l'histoire de la maladie de notre jeune patiente, nous constatons que pendant ces 10 dernières années (depuis la découverte de la maladie), l'évolution était non rythmée avec des poussées et rémissions espacées. Cependant à chaque poussée il y a une dégradation du métabolisme.

Si nous suivons la chronologie des événements, à l'âge de 8 ans le commencement c'était avec le syndrome de Raymond après une année un abcès appendiculaire où elle a subi une intervention chirurgicale.

Deux années d'absence probablement que c'était une période de rémission. Après cette période de calme, à l'âge de 12 ans une fibroscopie digestive haute, révèle une gastrite fundique et hypotonie du sio sans œsophagite.

Deux autres années d'absence peut être période de rémission, se suit par des périodes de poussée. À l'âge de 17 ans, suspicions de maladie cœliaque un examen de marquage sérologiques de la maladie cœliaque révèle l'absence de la maladie. Et s'ensuit les examens suivants :

- Un électrophore des protéines sériques montre une hypergammaglobulinémie qui est interpréter soit à cause d'une maladie infectieuse, soit hémopathies, soit maladie lymphatique.

- Examen ultrasonore abdomino-pelvien met en évidence un épaississement pariétal vésical en rapport avec une cystite.
- Un scanner thoracique révèle un infiltrat alvéo-interstitiels accompagné de quelques micronodules pulmonaires solides non excavés et de multiples kystes aériques millimétriques.
- Un Scanner des sinus révèle une perforation cartilagineuse de la cloison nasale suspicions de la maladie de Wegener et une hypertrophie des végétations.
- Examen ultrasonore abdomino-pelvien met en évidence un épaississement pariétal vésical en rapport avec une cystite.
- Dernier scanner du thorax de Mars 2020 montre de multiples adénopathies cervico-oxillo-médiastinale et abdominales associée à des multiples micro-nodules pulmonaires bilatéraux :

Intérêt de confronté aux données histologiques. Une discrete atteinte interstitielle postéro-basale bilatérales sans signe de fibrose, signe d'HTAP minime.

Concernant les test sanguin et immunologique, d'après les résultats nous constatons que la patiente présente un taux de globule rouge inférieur à la norme qui révèle une anémie permanente dûe à la mal nutrition engendrée du problème œsophagique et de son mal-être (douleur articulaire, difficulté de respirer...).

Un taux inférieur à la norme de globules blancs dû à la faiblesse du système immunitaire. Un taux élevé des leucocytes et des hématies dans la numération des ECB des urines à cause des infections répétées de cystite provoqué par le syndrome sec du tissu de la vessie.

Une CRP qui est des fois très élevé dû à une inflammation importante ça reflète les périodes de poussée et d'autre fois une CRP normal c'est les périodes de rémission.

Le dernier diagnostique révèle :

Une sclérodémie systémique diffuse avec une pneumopathie interstitielle diffuse PID et hypertension artérielle pulmonaire HTAP minime avec un syndrome infectieux.

Conclusion générale

La Sclérodermie systémique peut toucher l'ensemble des organes ; cependant son expression clinique est très variable d'un patient à l'autre, pouvant aller d'une atteinte cutanée distale à une atteinte cutanée étendue éventuellement associée à des atteintes de plusieurs organes.

Au cours de dix années, de la période de la découverte de la maladie jusqu'à maintenant, Manel a subi une évolution non rythmée de sa ScS, avec des poussées et des remissions espacées.

Le début était le phénomène de Raynaud, avec une atteinte cutanée, aussitôt accompagnée d'une atteinte digestive. Quelques années après s'installe une atteinte œsophagique et articulaires et la confirmation d'une hypertension artérielle pulmonaire.

Manel vit une souffrance permanente, un mal atroce des mains, des articulations, une sensation de froid en continue, une respiration très difficile et des cystites à répétition.

Évidemment la Scs est une maladie rare où il n'existe pas encore un traitement spécifique, elle est inconnue même par le personnel de santé, cependant il existe des thérapies innovantes qui ralentissent son évolution et stoppent la douleur, de ce fait le malade pourra se voir d'une meilleure qualité de vie.

C'est ce que nous espérons pour Manel, Que Allah la protège.

Références bibliographiques

- Abreu, S. C. (2016). Extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells: a therapeutic option in respiratory diseases? . *tem Cell Res Ther* 7, 53.
- Abreu, S. C. (2016). Extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells: a therapeutic option in respiratory diseases? . *Stem Cell Res Ther* 7, 53.
- Aggarwal, S. &. (2005). Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 105, 1815–1822 .
- Akiyama, K. e. (2012). Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FASmediated T cell apoptosis. *Cell Stem Cell* 10, 544–555 .
- Allanore, Y. (2016, Février). Physiopathologie de la sclérodemie systémique. *médecine/sciences*, 32(2), 183 - 191.
- Allanore, Y. (2016, Février). Physiopathologie de la sclérodemie systémique. *Med Sci*, 32(2), 183 - 191.
- Allanore, Y., & Boileau, C. (2011). Génétique et physiopathologie de la sclérodemie systémique. *ACADEMIE NATIONALE DE MEDCINE*.
- Altorok, N., & Kahaleh, B. (2015). Epigenetics and systemic sclerosis. *Semin Immunopathol*, 453-462.
- Angiolilli, C., Marut, W., van der Kroef, . M., Chouri, E., & Kris, A. (2018, October). New insights into the genetics and epigenetics of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*, 14, 657–673.
- Asahara, T. e. (1997). Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 275, 964–967 .
- Asahara, T. e. (1999). Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 85, 221–228 .
- Ayano, M., Tsukamoto, H., Mitoma, H. *et al.* CD34-selected versus unmanipulated autologous haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe systemic sclerosis: a post hoc analysis of a phase I/II clinical trial conducted in Japan. *Arthritis Res Ther* **21**, 30 (2019)

- Bank, J. F. (2014). Fat grafting to the hand in patients with Raynaud phenomenon: a novel therapeutic modality. *Plast. Reconstr. Surg.* 133, 1109–1118 .
- Bartholomew, A. e. (2002). Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp. Hematol.* 30, 42–48 .
- Berranger, E., Michel, G., Fahd, M., & al, e. (2014). Prise en charge des séquelles après greffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'enfant : recommandations de la SFGM-TC. *ELSEVIER*, 212-217.
- Bosello, S., & al, e. (2011). B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy. *Autoimmun Rev*, 10, 624–630.
- Bussone, G. B. (2011). The scleroderma kidney: progress in risk factors, therapy, and prevention. *Curr Rheumatol Rep* 13, 37–43 .
- chatteman, G. C. (2000). Blood-derived angioblasts accelerate blood-flow restoration in diabetic mice. *J Clin Invest* 106, 571–578 .
- Chen, W. e. (2017). Adipose tissue-derived stem cells ameliorates dermal fibrosis in a mouse model of scleroderma. *Asian Pac J Trop Med* 10 , 52–56 .
- Clements, P. J. (2012). Arthritis in systemic sclerosis: systematic review of the literature and suggestions for the performance of future clinical trials in systemic sclerosis arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 41, 801–814 .
- Codullo, V. e. (2015). Disease-related malnutrition in systemic sclerosis: evidences and implications. *Clin Exp Rheumatol* 33, 190-194 .
- Consorti, G. T. (2012). Frontal linear scleroderma: long-term result in volumetric restoration of the fronto-orbital area by structural fat grafting. *J Craniofac Surg* 23, e263-265.
- Crandall, D. L. (1997). A review of the microcirculation of adipose tissue: anatomic, metabolic, and angiogenic perspectives. *Microcirculation* 4, 211–232 .
- Crisostomo, P. R. (2008). Human mesenchymal stem cells stimulated by TNF-alpha, LPS, or hypoxia produce growth factors by an NF kappa B-

but not JNK-dependent mechanism. *Am. J. Physiol., Cell Physiol.* 294, C675-682 .

- Czompoly, T., Simon, D., Czirjak, L., & Nemeth, P. (2009). Anti-topoisomerase I autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*, 8, 692–696.
- De Luca, A. e. (2011). Role of the EGFR ligand/receptor system in the secretion of angiogenic factors in mesenchymal stem cells. *J. Cell. Physiol.* 226, 2131–2138 .
- Del Papa, N. e. (2015). Autologous fat grafting in the treatment of fibrotic perioral changes in patients with systemic sclerosis. *Cell Transplant* 24, 63–72 .
- Del Papa, N. e. (2015). Regional implantation of autologous adipose tissue-derived cells induces a prompt healing of long-lasting indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Cell Transplant* 24, 2297–2305 .
- Del Papa, N. e. (2019). Regional grafting of autologous adipose tissue is effective in inducing prompt healing of indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis: results of a monocentric randomized controlled study. *Arthritis Res. Ther.* 21, 7.
- Denton, C. P. (2017). Systemic sclerosis. *Lancet* 390 , 1685–1699 .
- Di Nicola, M. e. (2002). Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* 99, 3838–3843 .
- Diot, E. (2013, Juillet 12). *Facteurs environnementaux et sclérodémie systémique*. Consulté le avril 19, 2020
- Doerfler, B. e. (2017). Medical Nutrition Therapy for Patients With Advanced Systemic Sclerosis (MNT PASS): A Pilot Intervention Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 41, 678–684 .
- Dominici, M. e. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. *The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy* 8, 315–317 .
- Donizetti-Oliveira, C. e. (2012). Adipose tissue-derived stem cell treatment prevents renal disease progression. *Cell Transplant* 21, 1727–1741.

- Doutre, M.-S. (2019). Sclérodermie : quel diagnostic et quels traitements ? . *Le Journal Des Femmes*.
- Farge, D., Arruda, M., Brigant, F., Clave, E., & al, e. (2017). Long-term immune reconstitution and T cell repertoire analysis after autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis patients. *Journal of Hematology & Oncology*, 10.
- Fonseca-Alaniz, M. H.-V. (2007). Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)* 83, S192-203 .
- Gourh, P., Safran, S., Alexander, T., & Boyden, . S. (2020, Janvier). HLA and autoantibodies define scleroderma subtypes and risk in African and European Americans and suggest a role for molecular mimicry. *PNAS*, 117(1), 552-562.
- Guiducci, S. e. (2010). Autologous mesenchymal stem cells foster revascularization of ischemic limbs in systemic sclerosis: a case report. *Ann. Intern. Med.* 153, 650–654 .
- Gyger, G. &. (2015). Systemic Sclerosis: Gastrointestinal Disease and Its Management. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 41, 459–473 .
- Hachulla, E. e. (2009). The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 60, 1831–1839 .
- HO, Y., Lagares, D., Tager, A., & Kapoor, M. (2014). Fibrosis--a lethal component of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*, 10, 390–402.
- Horton, J. A. (2013). Mesenchymal stem cells inhibit cutaneous radiation-induced fibrosis by suppressing chronic inflammation. *Stem Cells* 31, 2231–2241 .
- Hwu, P. e. (2000). Indoleamine 2,3-dioxygenase production by human dendritic cells results in the inhibition of T cell proliferation. *J. Immunol.* 164, 3596–3599 .
- Ingram, D. A. (2005). Vessel wall-derived endothelial cells rapidly proliferate because they contain a complete hierarchy of endothelial progenitor cells. *Blood* 105, 2783–2786 .

- J. van Laar, D. F.-T. (2007). transplantation de cellules souches autologues dans la sclérose systémique GRAVES . *morehealthis*, 39, 96.
- Kalka, C. e. (2000). Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 3422–3427 .
- Keyszer, G. e. (2011). Treatment of severe progressive systemic sclerosis with transplantation of mesenchymal stromal cells from allogeneic related donors: report of five cases. *Arthritis Rheum.* 63, 2540–2542 .
- Krause, D. S. (2001). multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 105, 369–377 .
- Launay, D. e. (2013). Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis* 72, 1940–1946 .
- Le Blanc, K. &. (2012). Multipotent mesenchymal stromal cells and the innate immune system. *Nat. Rev. Immunol*, 383–396 .
- Le Blanc, K. e. (2004). Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet* 363, 1439–1441 .
- Le Pavec, J. L. (2011). M. Scleroderma lung disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 40, 104–116 .
- Le, E. N. (2011). Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 70, 1104–1107 .
- Legendre, P., & Mouthon, L. (2015, juin). Sclérodermie systémique . *Société Nationale Française de Médecine Interne*.
- Liang, X. D.-F. (2014). Paracrine Mechanisms of Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy: Current Status and Perspectives. *Cell Transplant* 23, 1045–1059 .
- Liew, A. &. (2012). Therapeutic potential for mesenchymal stem cell transplantation in critical limb ischemia. *Stem Cell Res Ther* 3, 28.
- Magalon, J. e. (2018). Thérapie cellulaire et cellules souches en 2018. *Revue Francophone des Laboratoires* , 34–43.

- Manetti, M. (2017). Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to endothelial dysfunction and dermal fibrosis in systemic sclerosis.
- Manetti, M., & al, e. (2011). Overexpression of VEGF165b, an inhibitory splice variant of vascular endothelial growth factor, leads to insufficient angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ.Res*, 109, 14-26.
- Maria, A. T. (2016). Human adipose mesenchymal stem cells as potent anti-fibrosis therapy for systemic sclerosis. *J. Autoimmun.* 70, 31–39 .
- Mehra, S., Walker, J., Patterson, K., & Fritzler, M. (2013). Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* , 12, 340–354.
- Michel, L., Farge, J., Marjanovic, Z., & al, e. (2016). Evolution of serum cytokine profile after hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis patients. *Bone Marrow Transplantation volume*, 51, 1146–1149.
- Mohammadpour, H. P. (2015). TNF- α modulates the immunosuppressive effects of MSCs on dendritic cells and T cells. *Int. Immunopharmacol.* 28, 1009–1017 .
- Mouthon, L. e. (2011). Scleroderma renal crisis: a rare but severe complication of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 40, 84–91 .
- Nakagami, H. e. (2005). Novel autologous cell therapy in ischemic limb disease through growth factor secretion by cultured adipose tissue-derived stromal cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25, 2542–2547.
- Nauta, A. J. (2007). Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood* 110, 3499–3506 .
- Ni, K. e. (2018). PD-1/PD-L1 Pathway Mediates the Alleviation of Pulmonary Fibrosis by Human Mesenchymal Stem Cells in Humanized Mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 58, 684–695 .
- Nseir, I. e. (2017). Use of adipose tissue and stromal vascular fraction in hand surgery. *Orthop Traumatol Surg Res* 103, 927–932 .
- Onesti, M., FioramontiP, Carella, S., Fino, P., Marchese, C., & Scuderi, N. (2016). Improvement of Mouth Functional Disability in Systemic Sclerosis Patients over One Year in a Trial of Fat Transplantation versus Adipose-Derived Stromal Cells. *Hindawi*, 2016, 9.

- Panopoulos, S. T. (2013). Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a 2-year case control study. *Lung* 191, 483–489 .
- Philandrianos, C. e. (2017). Combined PRP and microfat graft for facial disability in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2, 7–11 .
- Planat-Benard, V. e. (2004). Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation* 109, 656–663 .
- Pope, J. E. (2001). A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 44, 1351–1358 .
- Psaltis, P. J. (2015). Vascular wall progenitor cells in health and disease. *Circ. Res.* 116, 1392–1412 .
- Pugnet, G., & al, e. (2017). Indications et suivi des autogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires. *recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)*, 104, S169–S180.
- Rannou, F. e. (2007). Assessing disability and quality of life in systemic sclerosis: construct validities of the Cochin Hand Function Scale. *Health Assessment Questionnaire (HAQ), Systemic Sclerosis HAQ, and Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey*, 94– 102.
- Rehman, J. e. (2004). Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation* 109, 1292–1298 .
- Rhijn-Brouwer, F., Gremmels, H., Fledderus, J., & Schuurman, A. (2018). A randomised placebo-controlled double-blind trial to assess the safety of intramuscular administration of allogeneic mesenchymal stromal cells for digital ulcers in systemic sclerosis: The MANUS Trial protocol. *ResearchGate*, 8, 8.
- Roh, M. R. (2008). Autologous fat transplantation for depressed linear scleroderma-induced facial atrophic scars. *Dermatol Surg* 34, 1659–1665 .
- Rosado, M. M. (2015). Inhibition of B-cell proliferation and antibody production by mesenchymal stromal cells is mediated by T cells. *Stem Cells Dev.* 24, 93–103 .

- Rosato, E. e. (2014). Nutritional status measured by BMI is impaired and correlates with left ventricular mass in patients with systemic sclerosis. *Nutrition* 30, 204–209 .
- Sautereau, N. e. (2016). Efficacy of Autologous Microfat Graft on Facial Handicap in Systemic Sclerosis Patients. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 4, e660.
- Sautereau, N. e. (2016). Efficacy of Autologous Microfat Graft on Facial Handicap in Systemic Sclerosis Patients. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 4, e660.
- Scuderi, N., Ceccarelli, S., Onesti, M., & Fioramonti, P. (2013). Human Adipose-Derived Stromal Cells for Cell-Based Therapies in the Treatment of Systemic Sclerosis. *ResearchGate*, 22(), 779–795.
- Scussel-Lonzetti, L. e. (2002). 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 (Baltimore)* 81, 154–167 .
- Shima, Y., & al, e. (2010). The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* , 49, 2408–2412.
- Shwun Lin, C., Cheng Xin, . Z., Hua Deng, C., Hongxiu, N., & Guiting, L. (2010). Defining Adipose Tissue-Derived Stem Cells in Tissue and in Culture. *National Center for Biotechnology Information*, 25(6), 807-815.
- Si Ahmed--Bouali, D., Haddoum, F., & Arrada, M. (2014, janvier). La crise rénale sclérodermique. *Société Algérienne de Médecine Interne (SAMI) et Group Francophone de recherche sur la sclérodermie*.
- Sircar, G. G. (2018). Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 57, 2106–2113 .
- Sitia, S. e. (2009). Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 8, 281–286 .
- Snowden, J., Saccardi, R., Allez, M., Ardizzone, S., & al, e. (2012, Octobre). Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated

guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 47(6), 770-790.

- Snowden, J., Saccardi, R., Ardizzone, S., & al, e. (2012). Haematopoietic SCT in Severe Autoimmune Diseases: Updated Guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *National Centre for Biotechnology Information (ncbi)*, 47(6), 770-90.
- Spees, J. L. (2016). Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. *Stem Cell Res Ther* 7, 125.
- Stanga, Z. e. (2016). Home parenteral nutrition is beneficial in systemic sclerosis patients with gastrointestinal dysfunction. *Scand J Rheumatol* 45, 32–35 .
- Sylvie Doutre, M. (2019). Sclérodermie : quel diagnostic et quels traitements ? *journaldesfemmes*.
- Synthèse à destination du médecin traitant Sclérodermie systémique (ScS). (2017). *Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)*, 3.
- Theise, N. D. (2005). On experimental design and discourse in plasticity research. *Stem Cell Rev* 1, 9–13 .
- Tiev, K. P. (2011). Digestive tract involvement in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 11, 68–73 .
- Tongers, J. R. (2010). Role of endothelial progenitor cells during ischemiainduced vasculogenesis and collateral formation. *Microvasc Res* 79, 200–206 .
- Tse, W. T. (2003). Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation. *Transplantation* 75, 389–397 .
- Tsukamoto, H., Nagafuji, K., Horiuchi, T., & al, e. (2011). Analysis of immune reconstitution after autologous CD34+ stem/progenitor cell transplantation for systemic sclerosis: predominant reconstitution of Th1 CD4+ T cells. *Rheumatology*, 50, 944–952.

- Virzi, F. e. (2017). Combined platelet-rich plasma and lipofilling treatment provides great improvement in facial skin-induced lesion regeneration for scleroderma patients. *Stem Cell Res Ther* 8, 236 .
- Walker, U., Ann Saketkoo, L., & Distler, O. (2018). Haematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis. *Rheumatic and Musculoskeletal Diseases*, 4(1).
- Wells, A. U. (2009). G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. 40-44.
- Wu, Y. e. (2014). Bone marrow-derived mesenchymal stem cell attenuates skin fibrosis development in mice. *Int Wound J* 11, 701–710 .
- Yoder, M. C. (2007). Redefining endothelial progenitor cells via clonal analysis and hematopoietic stem/progenitor cell principals. *Blood* 109, 1801–1809 .
- Zaccone, V. e. (2015). Focus on biological identity of endothelial progenitors cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 19, 4047–4063 .
- Zhang, H. e. (2017). Sustained benefit from combined plasmapheresis and allogeneic mesenchymal stem cells transplantation therapy in systemic sclerosis. *Arthritis Res. Ther.* 19, 165.
- Zuber, J. P., Chizzolini, C., Leimgruber, A., Bart, A., & Spertini, F. (2006). Mécanismes pathogéniques de la sclérodermie et leurs conséquences thérapeutiques. 2e partie : traitement. *Rev Med Suisse* , 2(), 31333.
- Zuk, P. A. (2001). Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 7, 211–228 .

Annexes

الحكيمة فم. صافا بن بشاري
Docteur F. SAFA BENBAKRETI
CARDIOLOGUE
Sidi Bel Abbés, le 08/03/2015

Nom et prénom : NETTAH MANAL
Age : 12ans
Motif de consultation : sclérodémie
Conditions d'examen : bonnes

ECHOCARDIOGRAPHIE DOPPLER

GROS VAISSEAUX NORMOPLACES.

CAVITES CARDIAQUES :
*ventricule gauche : non dilaté non hypertrophié de bonne fonction
Systolique. DTD = 40mm DTS = 27mm SIV = 06mm PP = 05mm
FE = 64% FR = 34%
*oreillette gauche : non dilatée 25mm
*ventricule droit : non dilaté non hypertrophié.
*oreillette droite : non dilatée.
*PAPs = 15mmhg.

VALVES AURICULO-VENTRICULAIRES ET VENTRICULO-ARTERIELLES :
normo implantées, souples, pas de fuite ni de gradient.

SEPTUM INTER-AURICULAIRE : intact.
SEPTUM INTER-VENTRICULAIRE : intact


PRESSIONS PULMONAIRES : Voie pulmonaire bien développée, pas de gradient sur l'AP pas de canal artériel visible

PERICARDE SEC.

CONCLUSION :
Echocardiographie doppler normale


Dr F. SAFA BENBAKRETI
CARDIOLOGUE
Sidi Bel Abbés
Mob: 0794 43 43 59

PHILIPS Healthcare 13.01.2015 PHILIPS



CLINIQUE DE LA MEKERRA

- SCANNER CORPS ENTIER MULTIBARRETTES.
 - ANGIO SCAN. DENTA SCAN.
 - DENSITOMETRIE. DETECTEUR NODULES.
 - COLONOSCOPIE VIRTUELLE.
- RADIOLOGIE CONVENTIONNELLE NUMERISEE.
 - ECHOGRAPHIES.
 - MAMMOGRAPHIE NUMERISEE.
 - PANORAMIQUE DENTAIRE NUMERISE.
 - EXAMENS SPECIALISES AVEC OPACIFICATION.



ECHOGRAPHIE ABDOMINO-PELVIENNE

NOM : NETTAH **PRENOMS :** MANEL **AGE:** 13 ans
OPERATEUR : Docteur MESSIRDI Djamel
MEDECIN TRAITANT : SIDI BEL ABBES. le _____
DIAGNOSTIC :
TECHNIQUES :
Examen réalisé sur un patient en décubitus dorsal, à l'aide d'une sonde sectorielle de 3,5 MHZ.

RESULTATS :
L'examen échographique abdomino-pelvien fait dans le cadre d'un bilan,
Foie : de taille normale, à contours nets et réguliers, d'échostructure homogène sans anomalies focalisées ou diffuses.
VS.H : de topographie ordinaire, non dilatées.
VBP et VBIH : Fines, non dilatées.
Vésicule Biliaire : de situation, de forme et de taille normales, alithiasique, transonore à parois fines.
Pancréas : de taille normale à contours nets et réguliers ; bonne identification des différentes portions, d'échostructure homogène.
Rate : dimension limite de volume splénique avec aspect de micro vacuolisation intra parenchymateux (114/65/58mm) sans turgescence du pédicule splénique .
Reins : de situation de forme et de taille normales.
Bonne différenciation cortico-sinusale.
Absence de dilatation des cavités excrétrices.
Pelvis : Vessie peu remplie, homogène, alithiasique, transonore, à paroi fine.
Absence d'épanchement liquidien abdomino-pelvien.
Absence d'adénopathies abdominales profondes visibles.

CONCLUSION
Dimension limite de la rate avec aspect de micro vacuolisation sans nodule .

Clinique de la **MEKERRA**

Equipe médicale:
Dr. MESSIRDI Dj. Maître assistant
Dr. BELHADJ M. Maître assistant

ECHOGRAPHIES.
MAMMOGRAPHIE NUMÉRISÉE.
PANORAMIQUE DENTAIRE NUMÉRISÉ.
EXAMENS SPÉCIALISÉS AVEC OPACIFICATION.

SIDI BEL ABBES LE : 13/04/2016

ECHOGRAPHIE ABDOMINO-PELVIENNE

R:M.D. / S:C.A. / T:--
Nom et Prénom : NETTAH MANEL
Age : 14 ANS
Ed. Par: Dr. : Mr

TECHNIQUES :
Examen réalisé sur un patient en décubitus dorsal, à l'aide d'une sonde sectorielle de 3,5 MHZ.

RESULTATS :
L'examen échographique abdomino-pelvien fait dans le cadre d'un bilan,
Foie : de taille normale, à contours nets et réguliers, d'échostructure homogène sans anomalies focalisées ou diffuses.
VS.H : de topographie ordinaire, non dilatées.
VBP et VBIH : Fines, non dilatées.
Vésicule Biliaire : de situation, de forme et de taille normales, alithiasique, transonore à parois fines.
Pancréas : de taille normale à contours nets et réguliers ; bonne identification des différentes portions, d'échostructure homogène.
Rate : homogène, de taille et de forme normale.
Reins : de situation de forme et de taille normales.
Bonne différenciation cortico-sinusale.
Absence de dilatation des cavités excrétrices.
Dimensions : RD : 86/42/20mm, RG : 86/42/20mm.
Vessie : peu remplie, homogène, alithiasique, transonore, à paroi fine.
Absence d'épanchement liquidien abdomino-pelvien.
Absence d'adénopathies abdominales profondes visibles.

CONCLUSION
Examen ultrasonore abdomino-pelvien, sans anomalies échographiquement perceptibles.

Dr. MESSIRDI Dj. Docteur en Imagerie Médicale
Cordialement

Lev. de l'hôpital SIDI BEL ABBES Mob.: 0560.92.02.62 Tel.: (048)54.22.85 / 54.58.67 Fax: (048)54.22.77
www.mekerra-clinic.com e-mail: contact@mekerra-clinic.com

Chafika ALLAL
 Pharmacienne Biologiste - DE MS de Biologie Clinique
 Ex Assistante à l'Institut Pasteur

RESULTATS D'ANALYSES

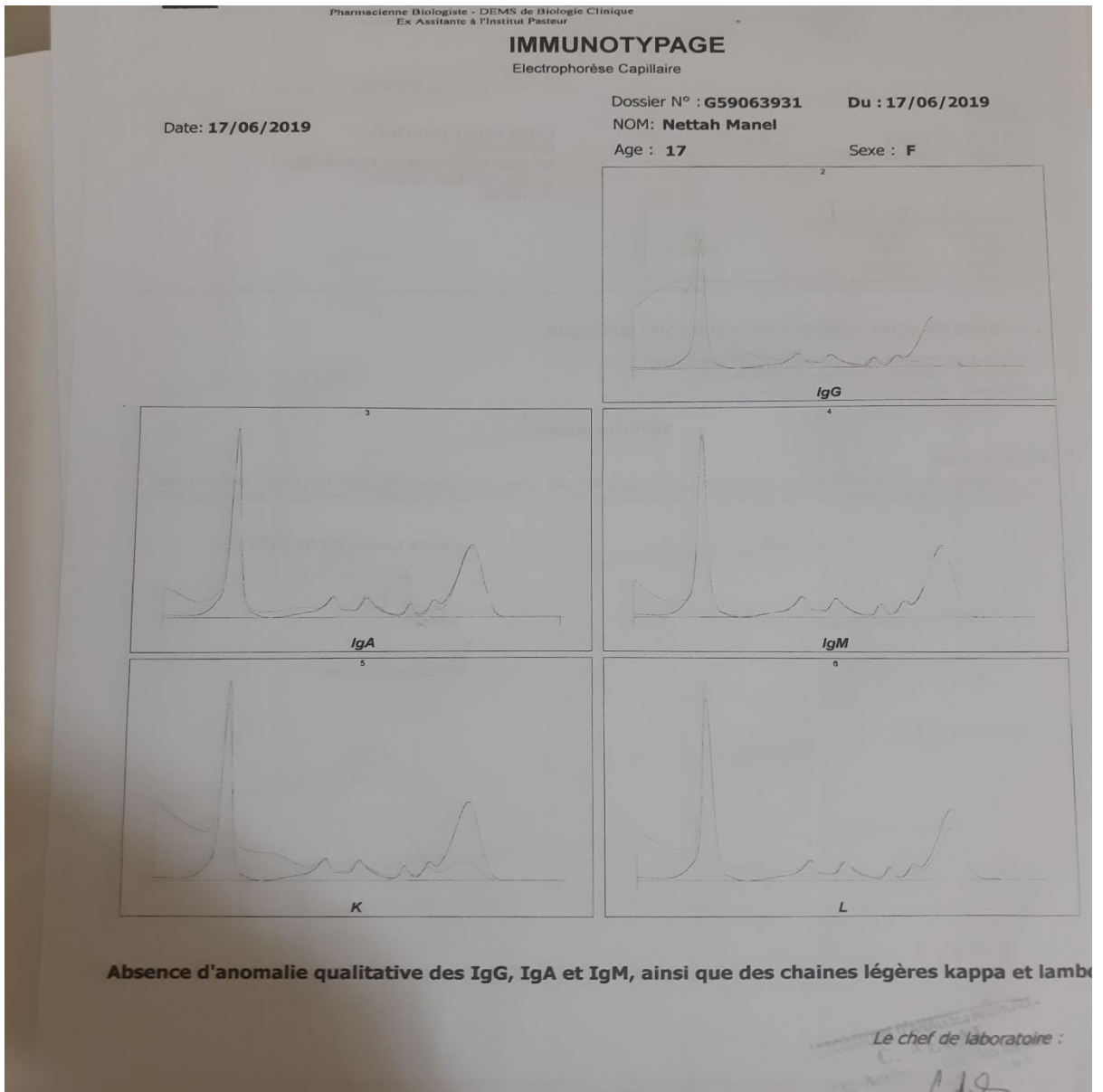
NETTAH Manel
 Née le 18/04/2002 - 17 ans
 Dossier du 29/05/19 - N°5905-224 H

PRÉLÈVEMENT HORS LABORATOIRE

Analyses demandées	Résultats	Normes femmes	Anteriorité
BIOCHIMIE			
C.R.P. <small>Turbidimétrie</small>	19 mg/l	<6	
IgA <small>Turbidimétrie</small>	3.95 g/l	0.7-4.0	
Vitamine D 25 Hydroxy <small>ELISA</small>	9 ng/ml	Valeurs souhaitables: >=20 <20: Etat carenciel >100: Effet toxique potentiel	
SEROLOGIE			
IgA anti Transglutaminase Tissulaire <small>ELISA</small>	<3.0 UA/ml	<12: Négatif 12-18: Équivoque à contrôler >18: Positif	

خبر التحاليل الطبية

Analyses demandées	Résultats	Normes femmes
HEMATOLOGIE		
FNS		
GLOBULES ROUGES		
Hémoglobine	3.55 Millions/mm ³	4.1-5.3
Hématocrite	8.8 g/100ml	12.5-15.0
VGM	27.6 %	37.0 -47.0
TCMH	77.7 fl	78-85
CCMH	24.8 pg	27-32
	31.9 g/100ml	30-35
GLOBULES BLANCS		
Neutrophiles		
Soit	2.53 Milliers/mm ³	4.0- 10.0
	66.0 %	50 à 70
Eosinophiles		
Soit	1.67 Milliers/μl	2.0-7.5
	0.0 %	1 à 3
Basophiles		
Soit	0.00 Milliers/μl	0.04-0.5
	0.4 %	0 à 1
Lymphocytes		
Soit	0.01 Milliers/μl	0-0.1
	26.1 %	20 à 40
Monocytes		
Soit	0.66 Milliers/μl	1.5-4.0
	7.5 %	2 à 8
PLAQUETTES		
	0.19 Milliers/μl	0.2-1.0
VS (1ere heure)	293 Milliers/mm ³	150-400
	60 mm	4-10
PARAMETRE TRANSMIS		
Ac anti endomysium IgA	Joint	



المؤسسة الوطنية
 الاستشفائية
 SFISEF, LE 15.06.2019
 J. malade :

Cerba

Biologistes co-responsables : SYLVIE GADO, Nesrine Day
Biologistes médicaux :
 H. Belouni
 B. Caron Servan
 N.M. Costa
 I. El Rajji Ridah
 S. Delasque
 F. Floch
 A. Gannon
 S. Gaim-Boukobza
 P. Kherifiger
 L. Lacroix
 L. Lohmann
 S. Mentali Sedkaoui
 Y. Pepino
 J.D. Poveda
 S. Schmitt
 S. Trombert
 D. Trest (Biologiste généticien)
 M. Vaiduga
 L. Verdunne
Médecins anatomo-cytopathol
 C. Bergeron (Responsable) M. C
 M. Bonnière K. N
 S. Charrel L. N
 Y. Elouari
 A. Gaudier

NETTAH
MANEL
 Né(e) le 18.04.2002
 Dossier n° : 19T0431525
 Sexe : F

Transmis par : LABM ALLAL CHAFIKA
 Vos références : 59056224
 Enregistré le : 04.06.2019
 Ex envoyé(s) au(x) : Laboratoire
 Edité le : 05.06.2019
 12639

MARQUEURS SEROLOGIQUES DE LA MALADIE COELIAQUE
AUTO-ANTICORPS IGA ANTI-ENDOMYSIUM (I/F)
 Réactif : NOVA Lite® Monkey Oesophagus (Inova/Werfen)
 Prélèvement : 29.05.2019 SÉRUM ou Plasma
 < 10 N: < 10
Recherche négative.

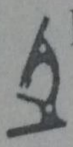
Commentaire
 A interpréter en fonction du contexte clinique, du résultat du dosage des IGA totales
 marqueurs sérologiques de la maladie coeliaque et en l'absence de régime alimentaire

Isabelle Lacroix (01 34 40
 Compte rendu complet

LABM ALLAL CHAFIKA
 DR CHAFIKA
 12, RUE BENSLIMANE MOKHTAR
 22000 SIDI BEL ABBES
 ALGERIE

G / w 993-101 / s 993-101

LABORATOIRE D'ANALYSES DE SANG
 Dr. MAGHRAOUI AMINA
 Médecin Hématologue - Maladies du Sang et Analyses Médicales



160519025

Date de prélèvement 16/05/2019 09:53

Demandé par Dr.

16/05/2019

Nom : NETTAH

Prénom : Manel

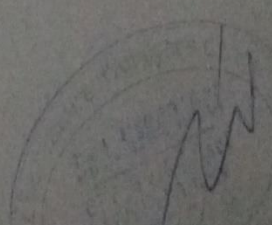
Age : 17 an(s)


BIOCHIMIE

Test	Résultats	Valeurs de Référence	Antériorités
ALBUMINE	43.78 g/L	35 - 50	

HEMOSTASE

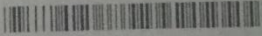
Test	Résultats	Valeurs de Référence	Antériorités
TAUX DE PROTHROMBINE			
TP	95.9 %	70 - 100	
INR			




Laboratoire d'Analyses Médicales شفيقة علال
Chafika ALLAL
 Pharmacienne Biologiste - DEMS de Biologie Clinique
 Ex Assistante à l'Institut Pasteur

RESULTATS D'ANALYSES

NETTAH Manel
 Née le 18/04/2002 - 17 ans
 Dossier du 23/06/19 - N°5906-539 H



Analyses demandées	Résultats	Normes femmes
SEROLOGIE		
ANCA		
ELISA		
anti MPO	0.9 UI/ml	<5 : Négatif >=5 : Positif
anti PR3	1.5 UI/ml	<5 : Négatif >=5 : Positif

Notes: μ

Dr. MESSIRDI Dj.
Maitre assistant

SIDI BEL ABBES LE : 25/06/2019

Dr. BELHADJ M.
Maitre assistant

TDM ABDOMINALE

R:B.M. / S:b.s. / T:--

Nom et Prénom : NETTAH MANEL

Age : 17 ANS

RENSEIGNEMENT CLINIQUE : sclérodémie systémique qui présente une splénomégalie palpable douloureuse au bilan biologique montre une gammopathie monoclonale au myélogramme avec une prolifération plasmocytaire.

TECHNIQUE :

Acquisition volumique allant des coupes diaphragmatiques au plancher pelvien coupe de 03mm d'épaisseur avec reconstruction 1,25mm : MPR. Surfaceutique Mini et Maxi MIP avant et après injection de produit de contraste iodé en IV.

RESULTATS :

L'examen TDM abdominal fait dans le cadre d'un bilan, montre :

Foie de taille augmentée, de contour régulier sans signe de dysmorphie avec une fêche hépatique de 180mm de densité et de rehaussement homogène.

Vésicule biliaire peu remplie de contenu homogène.

Pas de dilatation des voies biliaires intra et extra-hépatiques.

Veine porte, veine cave inférieure ainsi l'aorte sont de taille normale.

Pancréas de taille normale, de rehaussement homogène.

Axes vasculaires porto mésentérique et systémique perméables et libre.

Splénomégalie homogène de 150/80mm de densité et de rehaussement homogène.

Multiplés adénopathies hilaires spléniques dont la plus volumineuse mesure 25/14mm

hilaire hépatique dont la plus volumineuse mesure 13mm et rétro péritonéales latéro

aortiques et inter aortico caves dont la plus volumineuse mesure 12/22mm.

Pas d'épanchement intra péritonéal significatif.

Les coupes passant par le pelvis n'objectivent pas de masse utéro annexielle.

Vessie en réplétion à paroi fine et de contenu homogène.


Pas d'anomalie du recto sigmoïde.

Absence de lésion osseuse d'allure suspecte visible.

CONCLUSION :

Examen TDM abdominal met en évidence :


Hépatosplénomégalie homogène sans dysmorphie hépatique ou d'anomalie vasculaire associée à de multiples adénopathies hilaires spléniques hépatiques, cœliaques et rétro péritonéales dont la plus volumineuse mesure 25/14mm


Laboratoire d'Analyses Médicales
مخبر التحاليل الطبية
Chafika ALLAL
شفيقة علال
 Pharmacienne Biologiste - DEMS de Biologie Clinique
 Ex Assistante à l'Institut Pasteur

RESULTATS D'ANALYSES

NETTAH Manel
 Agée de 17 ans
 Dossier du 17/06/19 - N°5906-931

PRÉLÈVEMENT HORS LABORATOIRE



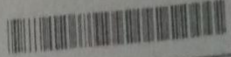
Analyses demandées	Résultats	Normes femmes
HEMATOLOGIE		
IMMUNOFIXATION sérum	Joint	
<small>Electrophorèse Capillaire</small>		
Protides	87 g/l	60-80

Chantika ALLAL
Pharmacienne Biologiste - DEMS de Biologie Clinique
Ex Assistante à l'Institut Pasteur

RESULTATS D'ANALYSES

NETTAH Manel
Née le 18/04/2002 - 17 ans
Dossier du 18/06/19 - N°5906-292 H/

PRÉLÈVEMENT HORS LABORATOIRE



Analyses demandées	Résultats	Normes femmes	Antériorités
BIOCHIMIE			
C.R.P. <small>Turbidimétrie</small>	3 mg/l	<6	19 (29/05/19)
HEMATOLOGIE			
VS (1ere heure)	63 mm	4-10	60 (29/05/19)

LABORATOIRE D'ANALYSES MEDICALES

Dr. MAGHRAOUI AMINA
Medecin hematologiste - Maladies du Sang et Analyses Medicales

RÉSULTATS D'ANALYSES

Patient : 27586
NETTAH MANEL
né (e), le : 18.04.2002 agé(e) de : 15 Ans

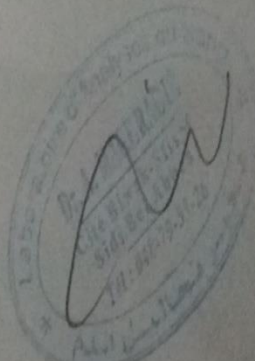
Enregistré le : 03.03.2018
à 08h 55min

Analyses demandées par :

ANALYSES DE BIOCHIMIE

	Résultats	Valeurs usuelles	Résultats Antérieurs
SGOT	39.1 UI/l	Inf 38 UI/l	
SGPT	18.7 UI/l	Inf 40UI/l	

Le, 4 Mars 2018



Prénom(s) : *Manel*

Age : *12* ans

Motif(s) de l'examen : *selodeme*

Echogénicité : *bonne*

COMPTE-RENDU D'ECHOCARDIOGRAPHIE-DOPPLER

- Situs solitus, retour veineux et systémique normaux
- VENTRICULE GAUCHE : *Non dilaté, de bonne*
- DTD: mm / DTS: mm / SIV: mm / PP: mm
 FR: % FE (T): % FE(Simpson): %
fonction sys totale
- Bonne concordance auriculo ventriculaire
- les vaisseaux sont normoposés, pas d'obstacle a l'éjection ventriculaire.
- les valves sont de structures normales non fuyantes ou stenosantes.
- Pas de defect septal.
- Absence de dilatation cavitaire.
- Pas de signes d'HTAP.
Trois AP 17,5 mm et Aorte à 23,4 mm
- péricarde libre.

• **Conclusion:**
Echocardiographie normale.

l'HTAP de la selodeme est mieux précisée à la radiographie

Le Médecin

HEMATOLOGIE		
FNS		
GLOBULES ROUGES	3.55 Millions/mm ³	4.1-5.3
Hémoglobine	8.8 g/100ml	12.5-15.0
Hématocrite	27.6 %	37.0-47.0
VGM	77.7 fl	78-85
TCMH	24.8 pg	27-32
CCMH	31.9 g/100ml	30-35
GLOBULES BLANCS	2.53 Milliers/mm ³	4.0- 10.0
Neutrophiles	66.0 %	50 à 70
Soit	1.67 Milliers/ μ l	2.0-7.5
Eosinophiles	0.0 %	1 à 3
Soit	0.00 Milliers/ μ l	0.04-0.5
Basophiles	0.4 %	0 à 1
Soit	0.01 Milliers/ μ l	0-0.1
Lymphocytes	26.1 %	20 à 40
Soit	0.66 Milliers/ μ l	1.5-4.0
Monocytes	7.5 %	2 à 8
Soit	0.19 Milliers/ μ l	0.2-1.0
PLAQUETTES	293 Milliers/mm ³	150-400
VS (1ere heure)	60 mm	4-10
PARAMETRE TRANSMIS		
Ac anti endomysium IgA	Joint	

Annexes

200819249

Date de prélèvement 20/08/2019 11:05

Demandé par Dr.
Médecine Interne (CHU)

Nom : NETAH
Prénom : MANEL
Age : 17 an(s)
Prélèvement effectué en dehors du laboratoire

HEMATOLOGIE

Analyses demandées	Résultats	Valeurs de Référence
NUMERATION FORMULE SANGUINE (FNS)		
<i>SUR SPINEX XN-550</i>		
NUMERATION SANGUINE		
Globules Blancs	2 $\cdot 10^3/mm^3$	4 - 11
Globules Rouges	3.38 $\cdot 10^6/mm^3$	4 - 6
Hémoglobine	7.9 g/dl	11 - 18
Hématocrite	25.7 %	34 - 53
VGM	76.04 μ^3	76 - 96
TCMH	23.37 pg	24 - 34
CCMH	30.7 g/dl	31 - 36
VPM	9.1 fl	7.8 - 13.5
EQUILIBRE LEUCOCYTAIRE		
Neutrophiles	62.2 %	40 - 75
Soit	1.24 $10^3/mm^3$	1.6 - 7.5
Lymphocytes	29.5 %	20.5 - 51.1
Soit	0.59 $10^3/mm^3$	0.8 - 5.3
Basophile	0.5 %	0 - 1
Soit	0.01 $\cdot 10^3/mm^3$	0 - 0.1
Eosinophiles	1.5 %	0 - 7
Soit	0.03 $\cdot 10^3/mm^3$	0 - 0.8
Monocytes	6.3 %	1.7 - 11.3
Soit	0.13 $\cdot 10^3/mm^3$	0.1 - 1.3
Plaquettes	211 $\cdot 10^3/mm^3$	150 - 450

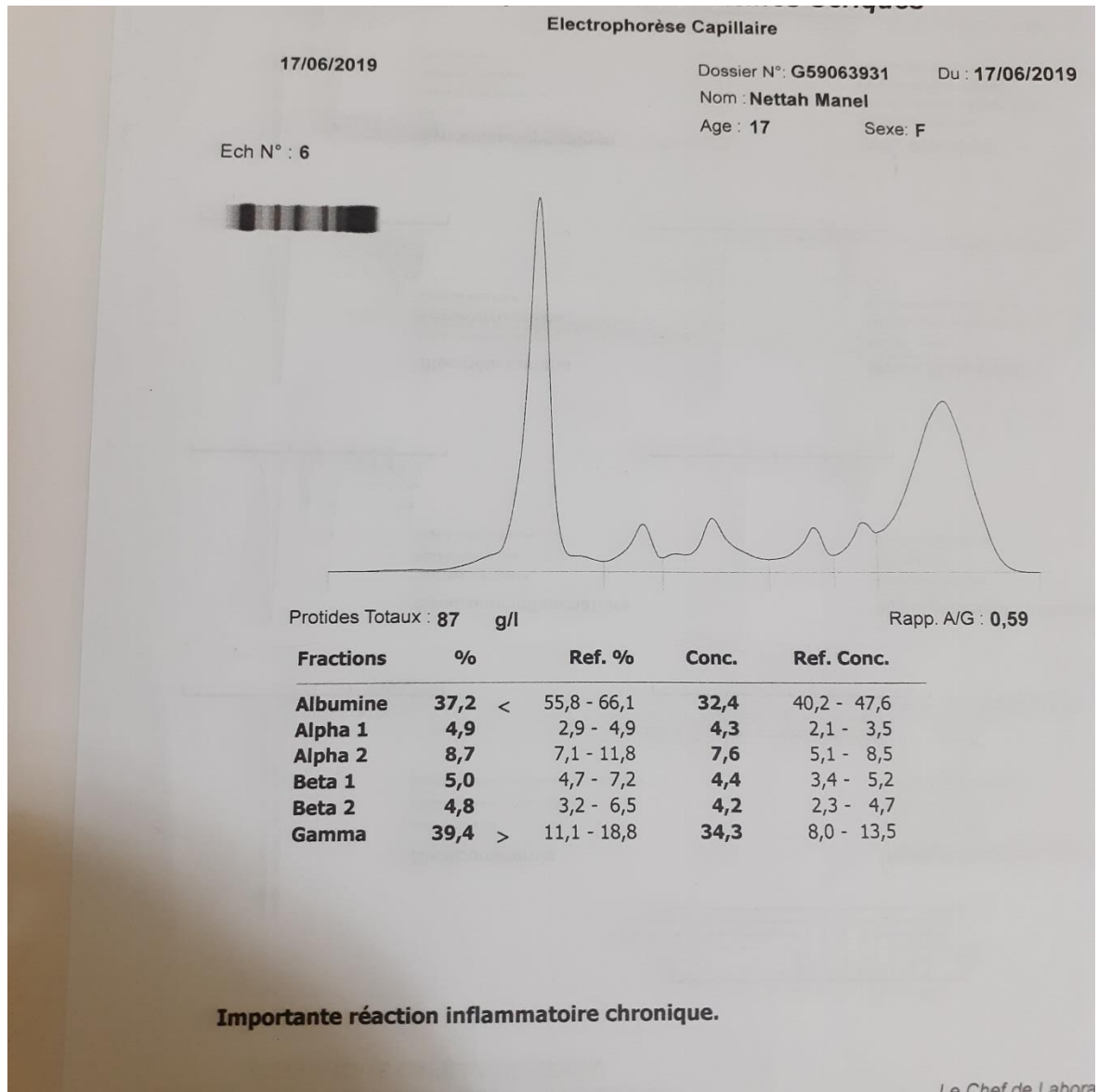
BIOCHIMIE

Analyses demandées	Résultats	Valeurs de Référence
UREE	0.29 g/l	0.10 - 0.50
<i>ENZYMATIQUE - UV - CINETIQUE</i>		

Notez Bien

La personne prélevée est responsable de l'authenticité de l'identité déclarée / Les normes sont indiquées en fonction

N°MSP:02 | Adresse: 25, Rue Djellab Abdelkrim, SBA | Email: laboratoire_taleb@hotmail.com
Tel-Fax: 048681023 | Mobile: 0794025152 | Web: www.laboratoiretaleb.com

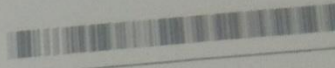


سفيحة علاء

Chafika ALLAL
Pharmacienne Biologiste - DEMS de Biologie Clinique
Ex Assistante à l'Institut Pasteur

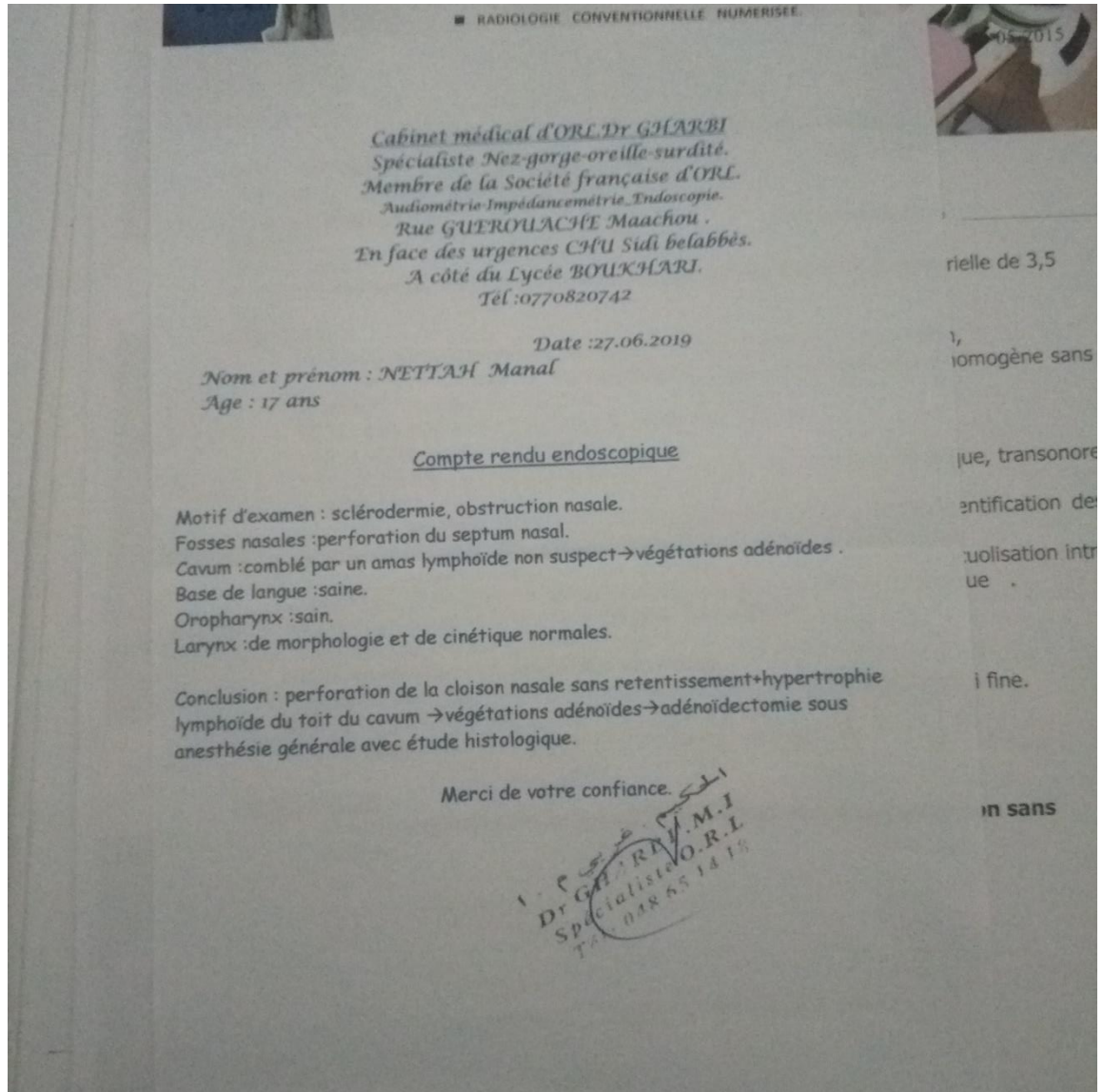
RESULTATS D'ANALYSES

NAHALI Nawel
Agée de 17 ans
Dossier du 30/08/19 - N°5908-145



Analyses demandées	Résultats	Normes femmes
MICROBIOLOGIE		
ECB des Urines		
NUMERATION		
Leucocytes	379.5 / μ l	<10
Hématies	43.7 / μ l	<10
Céllules épithéliales	36.4 / μ l	<10
Germes	52.0 Milliers/ml	<100
INTERPRETATION	Leucocyturie isolée, causes possibles : Pb néphrologique, MST, Infection décapitée, calculs, Radiothérapie, sondage.	







- Centre d'Imagerie Médicale
- ☑ IRM
 - ☑ SCANNER CORPS ENTIER MULTIBARRETTES
 - ☑ DENSITOMETRIE DIVERSE DDD
 - ☑ RADIOLOGIE CONVENTIONNELLE NUMERISEE
 - ☑ ECHOGRAFIES
 - ☑ MAMMOGRAPHIE NUMERISEE
 - ☑ PANORAMIQUE DENTAIRE NUMERISE
 - ☑ EXAMENS SPECIALISES AVEC OPAFICATION



SIDI BEL ABBES LE : 29/06/2019

Service médicale

Dr. MESSIREN DJ
Maitre assistant

Dr. BEL HADI M.
Maitre assistant

ECHOGRAPHIE ABDOMINO-PELVIENNE

R.C.M / S.B.G / T.-
Nom et Prénom : NETTAH MANEL
Age : 17 ANS

TECHNIQUES :
Examen réalisé sur un patient en décubitus dorsal, à l'aide d'une sonde sectorielle de 3,5 MHz.

RESULTATS :
L'examen échographique abdomino-pelvien fait dans le cadre d'un bilan,
Foie : de taille normale, à contours nets et réguliers, d'échostructure homogène sans anomalies focalisées ou diffuses.
VS.H : de topographie ordinaire, non dilatées.
VBP et VBIH : Fines, non dilatées.
Vésicule Biliaire : de situation, de forme et de taille normales, alithiasique, transonore à parois fines.
Pancréas : de taille normale à contours nets et réguliers ; bonne identification des différentes portions, d'échostructure homogène.
Rate : homogène, de taille et de forme normale.
Reins : de situation de forme et de taille normales.
 Bonne différenciation cortico-sinusale.
 Absence de dilatation des cavités excrétrices.
Vessie : en faible réplétion, *présentant un épaississement pariétal diffus régulier atteignant 10mm d'épaisseur par endroit.*
 Absence d'épanchement liquidien abdomino-pelvien.
 Absence d'adénopathies abdominales profondes visibles.

CONCLUSION :
Examen ultrasonore abdomino-pelvien, met en évidence :
Epaississement pariétal vésical en rapport avec une cystite.

Dr. MESSIREN DJ
Spécialiste
DR. MESSIREN DJ
Médical

ALGERIE

HAFIKA	12639
Edité le :	05.06.2019

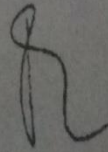
DIAGNOSTICS DE LA MALADIE COELIAQUE

ANTI-ENDOMYSIUM (IFI)
Immunofluorescence indirecte (Inova/Werfen)
Sérum ou Plasma

< 10 N: < 10
Recherche négative.

Interprétation du contexte clinique, du résultat du dosage des IgA totales, des autres marqueurs de la maladie coeliaque et en l'absence de régime alimentaire sans gluten.

Isabelle Lacroix (01 34 40 20 20)



Document rendu complet

22000 SIDI BEL ABBES
ALGERIE

Transmis par	LABM ALLAL CHAFIKA		
Vos références :	59056224		12639
Enregistré le :	04.06.2019	Edité le :	05.06.2019
Ex envoyé(s) au(x) :	Laboratoire		

● **MARQUEURS SEROLOGIQUES DE LA MALADIE COELIAQUE**

● **AUTO-ANTICORPS IgA ANTI-ENDOMYSIUM (IFI)**

Réactif : NOVA Lite® Monkey Oesophagus (Inova/Werfen)

Prélèvement : 29.05.2019 Sérum ou Plasma

< 10 N: < 10

Recherche négative.

● **Commentaire**

A interpréter en fonction du contexte clinique, du résultat du dosage de marqueurs sérologiques de la maladie coeliaque et en l'absence de régime

Isabelle L

Centre Hospitalo-Universitaire Abdelkader Hassani - SIDI BEL ABDES
Service Central d'Imagerie Médicale et de Radiologie

Le jeudi 20 juin 2019
Patient : **NATAH MANEL 17 ANS**
Date de naissance : Date de la prescription :
Médecin : Dr. Service :
Salle d'examen : **TDM2 16b** Ref Doc: **BG**
Date de l'examen: **06 06 2019**

Examen réalisé sur un appareil AQUILION de marque TOSHIBA 16coupes, mis en service en 2011.

ÉLE

Chef de service:
Pr-A. SABRI
Professeur en Radiologie

SCANNER DU THORAX (DUPLICATA).

Equipe médicale:
Dr C. MAHAMMEDI
Maître Assistant

Technique d'exploration :
Acquisition volumique en **Haute Résolution**, coupes de 0.75mm, reconstructions MPR, ,
MaxiMIP, MiniMIP, réalisés sans injection de contraste.

Dr M. KEBIDA
Maître Assistant

RESULTATS : Déroulement de l'examen : satisfaisant.

Dr A M BENDELLA
Praticien Spécialiste

Dr Y. KHIAR
Praticien Spécialiste

- A l'étage thoracique :
- Multiples kystiques aériques millimétriques a distribution périphérique et gradient-apico-basal plus marque à droite
- Épaississement septaux diffus.
- Micronodules a droits : latéro-moyen mesurant 05x04 mm d'axes, postéro-basale sous pleural de 05 mm d'axe, à gauche lingulaire sou pleural mesurant 03x04 mm d'axes, postéro-basale de 3.5 mm d'axe, latéro-basal sous pleural de 2.5 mm.
- Axe trachéobronchique libre.
- Cardiomégalie
- Epanchement péricardique minime.
- Absence d'adénomégalie hilare ou médiastinale.
- Absence d'épanchement pleural.

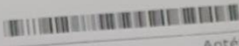
Conclusion : -
Infiltra alvéolo -interstitiels basal bilatéral accompagné de quelques micronodules pulmonaires solides non excavés épars bilatéraux et de multiples kystes aériques millimétriques.

Annexes


Pharmacie Biologie - DR.MS de ...
Ex. Assistante à l'Institut Pasteur

RESULTATS D'ANALYSES

NETTAH Manel
Née le 18/04/2002 - 18 ans
Dossier du 07/06/20 - N°5006-908 H



Analyses demandées	Résultats	Normes femmes	Antériorités
BIOCHIMIE			
Urée sanguine	0.49 g/l	0.1-0.5	
Créatininémie	6 mg/l	4-12	3 (18/06/19)
C.R.P. <small>Turbidimétrie</small>	26 mg/l	<6	
HEMATOLOGIE			
FNS	3.64 Millions/mm³	4.1-5.3	3.55 (29/05/19)
GLOBULES ROUGES	10.5 g/100ml	12.5-15.0	8.8 (29/05/19)
Hémoglobine	32.3 %	37.0-47.0	27.6 (29/05/19)
Hématocrite	88.7 fl	78-85	77.7 (29/05/19)
VGM	28.8 pg	27-32	24.8 (29/05/19)
TCMH	32.5 g/100ml	30-35	31.9 (29/05/19)
CCMH	5.12 Milliers/mm ³	4.0- 10.0	2.53 (29/05/19)
GLOBULES BLANCS	69.1 %	50 à 70	66.0 (29/05/19)
Neutrophiles	3.54 Milliers/μl	2.0-7.5	1.67 (29/05/19)
Soit	0.0 %	1 à 3	0.0 (29/05/19)
Eosinophiles	0.00 Milliers/μl	0.04-0.5	0.4 (29/05/19)
Soit	0.2 %	0 à 1	0.01 (29/05/19)
Basophiles	0.01 Milliers/μl	0-0.1	26.1 (29/05/19)
Soit	22.1 %	20 à 40	0.66 (29/05/19)
Lymphocytes	1.13 Milliers/μl	1.5-4.0	7.5 (29/05/19)
Soit	8.6 %	2 à 8	0.19 (29/05/19)
Monocytes	0.44 Milliers/μl	0.2-1.0	293 (29/05/19)
Soit	246 Milliers/mm ³	150-400	
PLAQUETTES			



Page 1 sur 2

MEDS LAB

Annexes

Service Général d'Imagerie

Le jeudi 12 mars 2020
Patient : NATAH MANEL 17 ANS
Salle d'examen : TDM2 16b
Date de l'examen : 10 03 2020
Ref Doc: BG
Examen réalisé sur un appareil AQUILION de marque TOSHIBA 16coupes, mis en service en 2011.

Chef de service :
Pr A. SABRI

Professeur en Radiologie

Equipe médicale :
Dr C. MAHAMMEDI
Maitre Assistant
Dr M. KERIDA
Maitre Assistant
Dr A M BENEDELLA
Praticien Spécialiste
Dr Y. KHIAR
Praticien Spécialiste

SCANNER DU THORAX

Renseignements cliniques : Sclérodermie .

Technique d'exploration :
Acquisition volumique, coupes de 0.75mm, reconstructions MPR, Surfaccique, MaxiMIP, MiniMIP.
Avec injection de 100cc de produit de contraste iodé.

RESULTATS : Déroulement de l'examen : satisfaisant.

A l'étage thoracique :

- Multiples micronodules bilatéraux, les plus importants sont :ventro-lobaire supérieur droit et postéro-basal gauche mesurant chacun de 05mm.
- Quelques plages d'emphysème centro-lobulaire bilatéral, para-septal lobaire postéro-inférieur.
- réticulations postéro-basales sous pleurales bilatérales.
- Volume pulmonaire satisfaisant
- Multiples adénopathies bilatérales cervicales(jugulo-carotidienne droite de 11mm et de gauche de 10mm), axillaires (13.5mm à droite et 17mm à gauche) et médiastinales(pré-trachéale de 12mm, loge de Baretty de 14mm ,
- Calibre du tronc de l'artère pulmonaire dilatée de même que les collatérales avec dilatation des cavités droites.
- Axe trachéobronchique libre.
- Absence de lésion parenchymateuse tant dans le secteur interstitiel qu'alvéolaire.
- Axes vasculaires en place, de calibre habituel.
- Absence d'adénomégalie hilare ou médiastinale.
- Absence d'épanchement pleuropéricardique.

A l'étage abdominal supérieur:

- Multiples adénopathies abdominales, ceoiaque de 10mm, inter-porto -cave de 12.5mm , splénique de 12mm.
- Collection sous capsulaire splénique supérieure de petite taille.
- Le foie et rate sont sans anomalie décelable.
- Intégrité des surrénales.

En fenêtres osseuses : ostéolyse somatique de , de contours poly cyclés, entourée d'ostéosclérose périphérique classée 1A selon Lodwick.

Conclusion : - multiples adénopathies cervico-axillo-médiastinale et abdominales associée à des multiples micro-nodules pulmonaires bilatéraux==)intérêt de corfronter aux données histologiques.
Discret atteinte interstielle postéro-basale bilatérale sans signe de fibrose.
Signes d'HTAP minime.

Bien confraternellement :
DR NEDJADI
DR BOUZEGAOU
DR NEGADI

Medecin
M. NEDJADI