

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° : 258

**THÈSE**  
**PRESENTÉE POUR LE DIPLÔME DE**  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Diplôme d'État**  
**Mention Médecine Générale**

PAR

HEYMONET Samantha

Née DUFOUR le 27 février 1991 à Nancy (54)

---

**ÉVALUATION DESCRIPTIVE DES ATTEINTES BUCCO-DENTAIRES DE LA SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE**  
**DANS UNE COHORTE DE 16 PATIENTS DU CENTRE-ALSACE**

---

Président de thèse : Professeur MARTIN Thierry

Directeur de thèse : Docteur GUISON Jérôme



1  
**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
 (U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILLA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. LE REST François

Edition MARS 2018  
 Année universitaire 2017-2018

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
 DE STRASBOURG (HUS)**  
**Directeur général :**  
 M. GAUTIER Christophe



**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
 DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel P0002	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRP6 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles P0013	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Haute-pierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHAUVIN Michel P0040	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Ilkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> . Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
Mme DANION-GRILLIAT Anne (1) (8) P0047	S/nb Cons	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau	49.04 Pédopsychiatrie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Mathieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
GRUCKER Daniel (1) P0069	S/no	• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
HOCHBERGER Jürgen P0076 (Disponibilité 30.04.18)	NRP6 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil	52.01 Option : Gastro-entérologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KAHN Jean-Luc P0080	NRP6 CS NCS	• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC	42.01 Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
KRETZ Jean Georges (1) (8) P0088	S/no Cons	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 <b>Anatomie</b>
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme ROSSIGNOL - BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS  CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WATTIEZ Arnaud P0161 (Dispo 31.07.2019)	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie-Obstétrique
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFRAM-GABEL (5) Renée P0165	S/nb	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté • Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil	42.01 Anatomie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier)    Cspi : Chef de service par intérim    Csp : Chef de service provisoire (un an) CU : Chef d'unité fonctionnelle Pô : Pôle    RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle) Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)    Dir : Directeur (1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2018    (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017 (3)    (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017 (5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2019    (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017 (6) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2017			

#### A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
----------------------	----	--	--------------------------

MO112	<b>B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)</b>		
-------	---	--	--

NDM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : <b>Maladies infectieuses</b>
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 <b>Physiologie</b>
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo -> 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0006		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 <b>Bactériologie-virologie</b> Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : <b>Réanimation</b>
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PELACCIA Thierry M0051		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFÄFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Aïna M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schilligheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 <b>Hématologie</b> : Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac.	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Aniane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Niis		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)
Pr Ass. LEVEQUE Michel	P0168	Médecine générale (depuis le 01.09.2000, renouvelé jusqu'au 31.08.2018)

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**  
**D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCO Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'institut)  
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2015 au 31 août 2018)**  
BERTHEL Marc (Gériatrie)  
BORSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)  
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)  
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- o **pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)**  
BOUSQUET Pascal  
PINGET Michel
- o **pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)**  
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)  
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)  
MULLER André (Thérapeutique)

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc                      CNU-31                      IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr CALVEL Laurent	Soins palliatifs (2016-2017 / 2017-2018)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)
Dr SALVAT Eric	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017 / 2017-2018)

(\* 4 années au maximum)

---

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène) / 01.09.2004	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.95	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KIRN André (Virologie) / 01.09.99	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

### Légende des adresses :

**FAC** : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

### HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.69.55.07.08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Haute-pierre** : Avenue Mollère - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strausz"** - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

## RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

# Table des matières

1. Introduction.....	17
1.1. Définition.....	17
1.2. Épidémiologie.....	18
1.3. Physiopathologie.....	19
1.3.1. Facteurs génétiques.....	19
1.3.2. Facteurs environnementaux.....	21
1.3.3. Modèles animaux.....	21
1.3.4. Vasculopathie.....	22
1.3.5. Processus fibrosant.....	24
1.3.6. Mécanismes dysimmunitaires.....	24
1.4. Critères diagnostiques.....	29
1.5. Classification.....	31
1.6. Manifestations cliniques.....	32
1.6.1. Phénomène de Raynaud.....	32
1.6.2. Atteinte cutanée.....	33
1.6.3. Atteinte pulmonaire.....	35
1.6.4. Atteinte cardiaque.....	43
1.6.5. Atteinte rénale.....	45
1.6.6. Atteinte digestive.....	46
1.6.7. Atteinte ORL et dentaire.....	46
1.6.8. Atteinte musculo-squelettique.....	51
1.6.9. Atteinte neuropsychiatrique.....	52
1.7. Prise en charge thérapeutique.....	54
1.7.1. Phénomène de Raynaud et ulcères digitaux.....	54
1.7.2. Fibrose cutanée.....	55
1.7.3. Pneumopathie interstitielle diffuse.....	56

1.7.4.	Hypertension artérielle pulmonaire.....	57
1.7.5.	Atteinte cardiaque.....	59
1.7.6.	Crise rénale sclérodermique.....	60
1.7.7.	Atteinte digestive .....	60
1.7.8.	Atteinte musculo-squelettique.....	61
1.7.9.	Transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques.....	62
1.7.10.	Lésions bucco-dentaires .....	63
1.8.	Facteurs pronostiques.....	65
2.	Positionnement de l'étude .....	65
3.	Matériel et méthodes.....	66
4.	Résultats .....	67
4.1.	Population étudiée .....	67
4.2.	Analyse descriptive.....	68
4.2.1.	Questionnaire téléphonique .....	68
4.2.2.	Score MHISS.....	71
4.2.3.	Score OHIP-20.....	72
4.2.4.	Examen buccodentaire.....	73
5.	Discussion .....	76
6.	Conclusion.....	78
7.	Annexes.....	80
8.	Acronymes et abréviations.....	87
9.	Bibliographie.....	89

# 1. Introduction

L'objectif de cette étude est d'apprécier les atteintes bucco-dentaires chez des patients atteints de sclérodémie systémique du Centre-Alsace suivis au sein des Hôpitaux Civils de Colmar. Il s'agit d'une pathologie auto-immune rare, dont la majorité des études réalisées portent sur les atteintes pulmonaires, digestives et cutanées souvent bien mieux connues des professionnels de santé que celle étudiée dans ce travail. Les études concernant les atteintes bucco-dentaires restent ainsi peu nombreuses à ce jour. Pourtant, ces manifestations sont fréquentes et nécessitent une prise en charge adaptée, car responsable d'un handicap fonctionnel majeur et d'une altération conséquente de la qualité de vie des patients.

Dans un premier temps, nous aborderons les connaissances actuelles en terme d'épidémiologie, de physiopathologie et des traitements disponibles de la sclérodémie systémique.

Nous présenterons ensuite les résultats de cette étude menée aux Hôpitaux Civils de Colmar en collaboration avec le service de chirurgie dentaire de l'établissement. L'objectif est d'établir un état des lieux en quantifiant les différentes atteintes bucco-dentaires présentées par ces patients et d'en évaluer le retentissement. En s'intéressant à une problématique méconnue, cette étude a pour vocation de sensibiliser les praticiens (médecins généralistes, spécialistes et dentistes) ainsi que les patients.

Sur la base de ce travail, un plan d'éducation thérapeutique ultérieur pourrait se mettre en place, en développant la collaboration avec les chirurgiens-dentistes de l'établissement, ORL et aussi maxillo-faciaux.

## 1.1. Définition

La sclérodémie systémique est une maladie auto-immune rare d'origine inconnue touchant plus fréquemment les femmes. Elle est caractérisée d'une part par une atteinte des vaisseaux de petit

calibre et d'autre part par une atteinte du tissu conjonctif dans lequel s'accumule les fibres de collagène (1), conduisant à des phénomènes de fibrose diffuse responsable d'atteintes viscérales faisant toute la gravité de la maladie (2).

## 1.2. Épidémiologie

La sclérodermie systémique survient entre 45 et 65 ans. Le sex ratio de la maladie est de 4 à 6 femmes pour 1 homme. La prévalence de cette maladie varie considérablement selon les pays et régions, elle est globalement comprise entre 50 à 300 cas par million d'habitants. Il existe un gradient Nord-Sud avec une moindre prévalence dans les pays nordiques. La sclérodermie systémique est ainsi plus fréquente aux États-Unis et en Australie. On note d'importantes disparités pouvant aller de 7 cas par million d'habitants au Japon à 276 cas par million d'habitants à Détroit (États-Unis) ou encore 10 489 cas par million d'habitants en Italie (3). Ces résultats sont à interpréter avec prudence. De telles différences s'expliquent par l'hétérogénéité des études : taille de la population étudiée (l'étude réalisée en Italie en 1992 s'est déroulée dans un petit village de 572 habitants près de Rome dont 6 cas étaient recensés), milieu rural ou non, critères diagnostiques et de classification de la sclérodermie utilisés, méthodologie et collecte des données... D'autres facteurs sont également à prendre en compte en particulier les différences ethniques, les facteurs environnementaux ou encore le terrain génétique auxquels peuvent être exposés les patients. Une étude menée chez des jumeaux mono et dizygotes retrouve une concordance de 90% pour la présence d'anticorps antinucléaires chez les jumeaux monozygotes contre 40% chez les jumeaux dizygotes. Toutefois, la concordance clinique est très faible, sur les 42 jumeaux tous confondus, deux couples de jumeaux étaient atteints de sclérodermie systémique. Au sein du premier couple de jumeaux monozygotes l'un était atteint d'une sclérodermie systémique diffuse, le second d'une sclérodermie systémique limitée. Concernant le second couple de jumeaux dizygotes, chacun était porteur d'une sclérodermie systémique limitée. Cette étude suggère un impact plus conséquent des facteurs environnementaux et de modifications

génétiques acquises plutôt qu'un terrain génétique commun (4). Il est par ailleurs possible que le nombre de cas augmente dans le temps, et ce d'autant plus que les performances diagnostiques sont meilleures qu'auparavant.

La prévalence varie également selon les régions au sein d'un même pays. En France, la prévalence est estimée à 158 cas par million d'habitants en Seine-Saint-Denis (3,5) tandis qu'elle est de 132 cas par million d'habitants en Lorraine (6). Une étude alsacienne de 2016 a mis en évidence une prévalence significativement augmentée, estimée à 228 cas par million d'habitants (7). Cette différence peut s'expliquer en partie devant le nombre de patients immigrés qui est plus important qu'en Lorraine, mais cependant bien moindre qu'en Seine-Saint-Denis. Il existe des dépôts de sable et graviers aux pourtours du Rhin dont l'exploitation permet la confection de béton auxquels les patients pourraient être exposés. Toutefois, il n'est pas retrouvé de gradient Ouest-Est. Des études complémentaires sont nécessaires pour expliquer cette prévalence augmentée en Alsace.

### 1.3. Physiopathologie

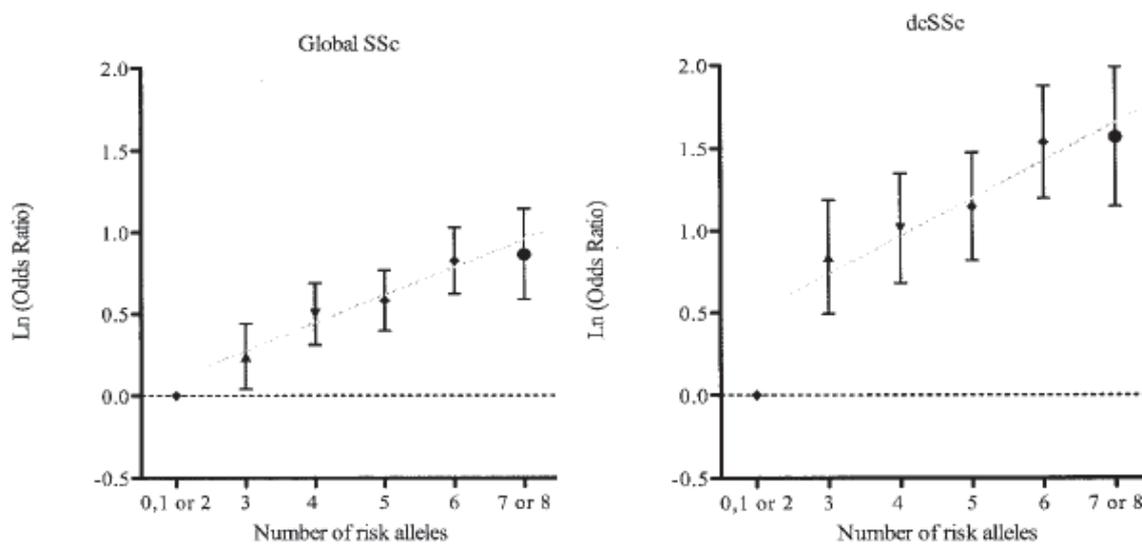
La sclérodémie systémique est une maladie d'origine inconnue et dont les mécanismes physiopathologiques sont complexes et encore imparfaitement compris de nos jours.

Cette pathologie est le résultat de différents processus comprenant des anomalies vasculaires, des phénomènes dysimmunitaires conduisant à la production d'auto-anticorps ainsi qu'une dysfonction des fibroblastes responsables d'une production excessive de collagène. L'influence de facteurs génétiques et environnementaux semble importante dans le déclenchement de la maladie.

#### 1.3.1. Facteurs génétiques

Des facteurs génétiques ont longtemps été suspectés dans la sclérodémie systémique. Toutefois, les études réalisées chez des jumeaux mono ou dizygotes retrouvent une faible concordance. Il s'agit

d'une maladie multigénique, dont l'association la plus forte est observée avec les gènes HLA de classe II. Les gènes HLA-DRB1\*01, HLA-DRB1\*11, HLA-A\*30 et HLA-A\*32 sont des gènes surreprésentés dans la sclérodémie tandis que les gènes HLA-DRB1\*07, HLA-B\*57 et HLA-Cw\*14 sont protecteurs (8). Certains de ces gènes HLA associés à la sclérodémie comportent une séquence d'acides aminés en commun, que l'on nomme « épitope partagé ». Différents polymorphismes de gènes susceptibles d'être impliqués dans la sclérodémie ont été mis en évidence tels que BANK1, C8orf13-BLK, IL-23R, IRF5, STAT4, TBX21 et TNFSF4 (Figure 1). Toutefois, leur intérêt peut être discuté, la plupart de ces polymorphismes étant également retrouvés dans d'autres pathologies auto-immunes telles que le lupus érythémateux systémique (8,9).



**Figure 1 :** Effets combinés des allèles de risque de BANK1 (*rs10516487* et *rs3733197*), STAT4 (*rs7574865*) et IRF5 (*rs2004640*) sur la susceptibilité de la sclérodémie (effectif global : SSc) et de la SSc cutanée diffuse (dcSSc). Une analyse de régression linéaire a mis en évidence un effet additif des allèles à risque BANK1, STAT4 et IRF5 sur la susceptibilité de la sclérodémie : sur la figure 1, on constate ainsi une augmentation de l'OR (odds-ratio) de 1,20 à 1,43 fois selon le nombre d'allèle à risque supplémentaire, chez les patients atteints de sclérodémie (dans l'effectif global et dans les formes cutanées diffuses respectivement)(10).

Une méta-analyse menée par Martin et al. a permis l'identification et la validation des gènes KIAA0319L, PXX et JAZF1 fortement associés à la sclérodermie et au lupus érythémateux systémique (11). Le rôle de ces gènes reste majoritairement inconnu à ce jour. KIAA0319L aurait un rôle dans l'auto-immunité, son expression étant particulièrement élevée dans les macrophages, les cellules NK et d'autres cellules hématopoïétiques chez la souris ; et dans les cellules myéloïdes CD33+ et les monocytes CD14+ chez l'homme. PXX semble être en relation avec le facteur de croissance épidermique chez les patients sclérodermiques et lupiques. JAZF1 est associé à la morphogénèse osseuse et aux dépôts de collagène (11).

### 1.3.2. Facteurs environnementaux

L'exposition à des solvants organiques, aux hydrocarbures et à la silice sont à présents reconnus comme pouvant être responsable de sclérodermie systémique (12). Les tableaux N°25 du régime général et N°22 du régime agricole indemnisent les pathologies secondaires à l'exposition de silice, permettant la reconnaissance en tant que maladie professionnelle (13). Des cas d'exposition professionnelle à la silice sont décrits, comme cet homme de 57 qui a développé une authentique sclérodermie systémique diffuse avec atteinte respiratoire après avoir été exposé durant 14 ans à la silice lors de la soudure à l'arc en tant que plombier-soudeur (14). Des cas de patients travaillant dans les mines ont également été décrits. Le développement d'une sclérodermie systémique secondairement à l'exposition de silice, avec ou sans silicose, est nommé syndrome d'Erasmus (15).

### 1.3.3. Modèles animaux

Il n'existe pas de modèle animal dans lequel la maladie puisse être fidèlement reproduite. De nombreux modèles expérimentaux tentent de s'en approcher : le modèle murin habituellement utilisé est celui où la fibrose cutanée et pulmonaire est induite par administration sous-cutanée de

BLEOMYCINE (16). Ces observations ont mis en évidence une perte d'adipocytes au sein du tissu adipeux blanc précédant les phénomènes de fibrose et l'augmentation de collagène, suggérant une transition de la lignée adipocytaire en myofibroblastes (17).

Un modèle murin transgénique dont le récepteur I du TGF- $\beta$  était activé de façon constitutive au niveau des cellules fibroblastiques se rapproche de la sclérodémie humaine avec le développement d'une fibrose cutanée, d'anomalie de la trame vasculaire et de la matrice extracellulaire. Ce travail met en évidence le rôle central du TGF- $\beta$  dans la pathogénèse de la sclérodémie. Sa surexpression au niveau des fibroblastes favorise la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes et augmente la production de composants de la matrice extracellulaire, en particulier de collagène. Ainsi, la surexpression de TGF- $\beta$  au niveau des fibroblastes serait un des multiples éléments dans les mécanismes fibrotiques de développement de la sclérodémie systémique (18).

#### 1.3.4. Vasculopathie

Une atteinte vasculaire (potentiellement secondaire à une infection virale ou bactérienne, un stress oxydatif, une hypoxémie, une exposition aux toxiques comme le tabac) est suspectée dans les mécanismes initiaux à l'origine d'une sclérodémie systémique (19). Ces lésions vont entraîner une dysfonction endothéliale, avec un remodelage de la trame vasculaire, responsable d'un état inflammatoire et d'une apoptose (20). Il est possible que ces lésions endothéliales soient secondaires à une réaction croisée de type mimétisme moléculaire (comme au cours d'une infection à CMV, mécanisme suspecté dans d'autres maladies systémiques par ailleurs (21)). Des anticorps anti-cellules endothéliales sont retrouvés dans la sclérodémie systémique, bien qu'il soit difficile d'affirmer leur responsabilité directe dans la survenue de lésions endothéliales ou s'ils surviennent secondairement à des lésions induites par d'autres agents. De plus, ils sont également retrouvés au sein d'autres pathologies telles que le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde ou encore les vascularites, ainsi leur rôle dans la physiopathologie de la sclérodémie reste incertain.

Dans un deuxième temps, des agents vasoconstricteurs et vasodilatateurs vont être simultanément relargués, conduisant à une instabilité vasculaire. L'apoptose des cellules endothéliales entraîne une réaction inflammatoire avec une hyperperméabilité vasculaire et le relargage de facteur de Von Willebrand, de molécules d'adhésions, de facteur de croissance endothélial VEGF, d'activateur du plasminogène... activant ainsi l'agrégation plaquettaire et contribuant aux phénomènes thrombotiques et d'ischémie. En réponse à cette réaction inflammatoire, des molécules d'adhésion vont être surexprimées par les cellules endothéliales, attirant les leucocytes qui mettent en place les mécanismes d'immunité innée et adaptative. Les lymphocytes T se différencient en lymphocytes Th2. Les cellules dendritiques plasmacytoïdes (CD11c- CD123+) sont également recrutées et activées par leur récepteur TLR7 et TLR9, produisant ainsi de l'interféron et de l'interleukine 6 (22). Sous l'action de l'IL-6, les lymphocytes B au stade de plasmoblaste vont se différencier en plasmocytes responsables de la production d'anticorps anti-cellules endothéliales. Finalement, les fibroblastes sont également activés par les différentes cytokines et se différencient en myofibroblastes, ce qui entraîne une production excessive de collagène conduisant à la fibrose. Ces mécanismes pourront secondairement entraîner des dysfonctions d'organe (23).

Il est retrouvé chez les patients sclérodermiques une tendance à la production de médiateurs anti-angiogéniques mais paradoxalement on note une surexpression de facteurs pro-angiogéniques qui participent à l'activation des fibroblastes, ce qui indique qu'ils participent aux mécanismes de vasculopathie et de fibrose. Il existe par ailleurs un déficit de progéniteurs des cellules endothéliales et de cellules souches hématopoïétiques présentant le récepteur VEGFR2, avec pour conséquence un défaut d'angiogénèse (9,24,25).

### 1.3.5. Processus fibrosant

Les mécanismes de régulation du processus fibrosant sont encore mal connus. La fibrose résulte en grande partie d'un dépôt de collagène en quantité excessive dans la matrice extracellulaire produit par les fibroblastes et myofibroblastes. Plusieurs mécanismes conduisent à la fibrose (19).

La surexpression des récepteurs de l'endothéline au niveau cutané est retrouvée chez les patients présentant une sclérodémie systémique diffuse (26). Au niveau du tissu pulmonaire, elle entraîne des épisodes répétés de vasoconstriction et d'ischémie qui favorisent le stress oxydatif endommageant ainsi les cellules endothéliales. Ces dégâts tissulaires favorisent l'expression de cytokines et de facteurs de croissance pro-inflammatoires tel que le TGF- $\beta$ , permettant la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes. Le TGF- $\beta$  induit la fibrose en stimulant la synthèse de collagène par les fibroblastes et myofibroblastes et inhibe les métalloprotéinases de la matrice extracellulaire (surtout celle de type 1). La production de TGF- $\beta$  est classiquement régulée par les lymphocytes T régulateurs<sup>CD4+CD25+FoxP3+CD127-</sup> (LTrég), dont le rôle est le maintien de la tolérance immunitaire, limitant le développement de maladies auto-immunes. Toutefois, chez les patients sclérodermiques, ces LTrég présentent un déficit fonctionnel, conduisant à une dysrégulation de la production de TGF- $\beta$  (27). Par ailleurs, les mécanismes de réparation tissulaire sont déficients chez les patients sclérodermiques. Il semblerait que cette surexpression de TGF- $\beta$  ne survienne que dans les formes diffuses de sclérodémie, suggérant que la fibrose dans les formes limitées s'effectue par un mécanisme différent. Le TGF- $\beta$  est ainsi une potentielle cible thérapeutique dans le futur (9).

### 1.3.6. Mécanismes dysimmunitaires

#### 1.3.6.1. Immunité innée

L'immunité innée pourrait avoir un rôle à part entière dans la pathogénie de la sclérodémie. Il y a une mise en jeu de l'inflammasome dans les modèles expérimentaux de fibrose pulmonaire induite par la silice, la BLEOMYCINE ou encore l'amiante, conduisant à la production d'IL-13 de façon indépendante

des lymphocytes B et T ainsi que d'IL-1 $\beta$ , stimulant ainsi la production de TGF- $\beta$  (9). L'inflammasome est également impliqué dans le développement des fibroses pulmonaires idiopathiques. Son activation entraîne la production d'IL-1 $\beta$  et d'IL-18 par les macrophages (28), qui possèdent des propriétés profibrosantes. L'IL-1 intervient dans le recrutement leucocytaire, stimule la production de cytokines et médiateurs pro-inflammatoires, ainsi que la production de TGF- $\beta$ . Son rôle est prédominant dans les mécanismes de fibrose pulmonaire et rénale. L'IL-18 stimule également la production de TGF- $\beta$  et de collagène de type I et III. Elle est responsable de fibrose myocardique, rénale et hépatique (29).

#### 1.3.6.2. *Immunité adaptative*

##### 1.3.6.2.1. Lymphocytes T

On note une prédominance de la population de lymphocytes CD4 ainsi que de nombreux lymphocytes CD8 de distribution péri-vasculaire retrouvés dans les tissus cutanés et pulmonaires, produisant des cytokines profibrosantes comme l'IL-4 et IL-13 (9). La surexpression de l'IL-13 favorise la production de TGF- $\beta$  par les macrophages et stimule la production de collagène par les fibroblastes. Ainsi, l'IL-13 présente un profil plutôt pro-inflammatoire au cours de la sclérodemie, tandis qu'elle est anti-inflammatoire chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (30).

Le rôle des autres populations lymphocytaires T dans la pathogénie de la sclérodemie est encore partiellement incompris. On sait ainsi que la population lymphocytaire Th17 joue un rôle important par la synthèse d'IL-17 pro-inflammatoire. Les lymphocytes T régulateurs, bien qu'en grand nombre chez les patient sclérodermiques, présentent un déficit fonctionnel et une diminution de leur activité immunosuppressive (27). Les raisons de ce déficit fonctionnel sont mal connues. L'augmentation du nombre des cellules Trég pourrait résulter de la production d'IL-2 par les lymphocytes T en contexte inflammatoire, activant ainsi les Trég et conduisant à une prolifération cellulaire et une diminution du phénomène d'apoptose. Les LTrég pourraient aussi obtenir un phénotype pro-inflammatoire en exprimant à leur surface CD161, sous l'effet de cytokines spécifiques pro-inflammatoires telles que l'IL-

1 $\beta$ , l'IL-6 et l'IL-17. Ces LTrég<sup>FoxP3+ CD127- CD161+</sup> produisent des cytokines pro-inflammatoires à leur tour, dont l'IL-17. Il est retrouvé une relation inversement proportionnelle entre l'expression de FoxP3 et la synthèse d'IL-10 (31).

#### 1.3.6.2.2. Lymphocytes B

Lors de l'activation du BCR par un antigène, une signalisation en cascade de phosphorylation va s'effectuer grâce à l'activation de protéines kinases couplées au BCR. La mise en jeu des récepteurs CD19, CD21 et CD45 entraîne une régulation positive de BCR, tandis que les récepteurs CD22, CD72, Fc $\gamma$ RIIB et SHP-1 entraînent une régulation négative de BCR. Au cours de la sclérodémie systémique, il existe une surexpression du récepteur CD19, entraînant des titres d'anticorps plus élevés d'anticorps anti-topoisomérase I, suggérant son implication dans le développement de la pathologie (32). Concernant les plasmocytes, en plus de leur production d'anticorps spécifique de la maladie, ils produisent des anticorps anti-CD22, des anticorps anti-cellules endothéliales, ou encore des anticorps agonistes des récepteurs de l'endothéline 1 et de l'angiotensine II participant aux mécanismes de vasoconstriction et activant la production endothéliale de TGF- $\beta$  et d'IL-6. Des anticorps anti-métalloprotéases inhibant la dégradation du collagène au sein de la matrice extracellulaire ont aussi été décrits (33). Les publications illustrent bien l'hyperactivation des cellules B et la moindre sécrétion d'IL-10 par les cellules B régulatrices (33).

Au niveau cytokinique, BlyS et APRIL sont surexprimées au cours de la sclérodémie systémique. Ces cytokines qui font partie de la superfamille des cytokines TNF, interviennent dans la survie et la prolifération des lymphocytes B. Elles sont usuellement synthétisées par les monocytes, macrophages, cellules dendritiques, cellules neutrophiles et les lymphocytes T. BlyS et APRIL se lient aux récepteurs TACI et BCMA, tandis que seule BlyS se lie au récepteur BAFF : ces récepteurs sont des cibles thérapeutiques potentielles. Nous citerons le RITUXIMAB (anticorps monoclonal chimérique anti-CD20), l'OCRELIZUMAB et l'OFATUMUMAB (anticorps monoclonaux humanisés anti-CD20), le

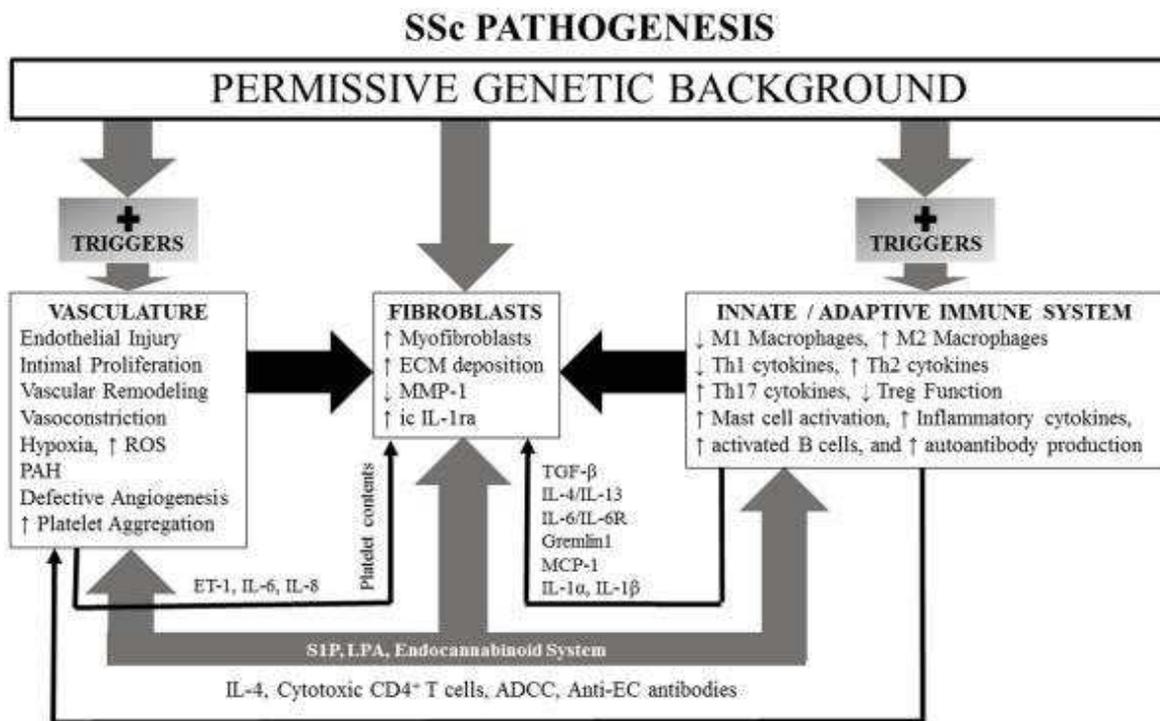
BELIMUMAB (anticorps monoclonal humanisé anti-BAFF-R), ou encore l'ATACICEPT (protéine de fusion se fixant à un corécepteur de BLYS et APRIL)(34). Les essais menés à ce jour pour la prise en charge de la sclérodémie systémique concernent principalement le RITUXIMAB mettant en évidence une amélioration de l'atteinte cutanée et des fonctions respiratoires (35). Un essai mené avec le BELIMUMAB (sur 20 patients atteints) ne montrait pas de différence significative ( $p = 0.411$ ) sur l'évolution de l'atteinte cutanée (par le score de Rodnan), mais les auteurs notaient toutefois une stabilité de l'atteinte respiratoire et une amélioration du phénomène de Raynaud ainsi que du score sHAQ, sur des critères d'analyse post-hoc (36). L'OCRELIZUMAB n'a pas été testé à ce jour chez les patients sclérodermiques, tandis que l'OFATUMUMAB et l'ATACICEPT n'ont été testés que chez les patients lupiques.

#### 1.3.6.3. *Signature interféron*

L'interféron, médiateur de l'immunité innée mettant en jeu l'immunité adaptative par l'action des cellules dendritiques, des lymphocytes et des cellules Natural Killer, présente une « signature interféron », premièrement identifiée dans le lupus érythémateux systémique. Le plasma des patients lupiques contient des complexes immuns qui vont stimuler les cellules dendritiques, les lymphocytes B, les monocytes et macrophages, conduisant à la production de cytokines pro-inflammatoires et l'activation de l'immunité adaptative. Sous la stimulation des récepteurs TLR, les cellules dendritiques plasmacytoïdes produisent alors une quantité importante d'interféron I. Des études retrouvent cette signature interféron chez les patients sclérodermiques ainsi que dans les syndromes de chevauchement (37,38). La présence de cette signature avec induction d'interféron alpha est corrélée à la présence d'anticorps anti-topoisomérase I avec fibrose pulmonaire. On retrouve une association inverse entre l'importance de la signature interféron et la présence d'anticorps anti-centromère, suggérant que les anticorps anti-centromère pourraient avoir une régulation négative sur la production d'interféron. Toutefois, la présence de cette signature interféron n'explique pas

entièrement les diverses manifestations cliniques de la sclérodémie systémique et n'explique pas les mécanismes aboutissant à deux entités différentes que sont le lupus érythémateux systémique et la sclérodémie systémique (9).

Les différents mécanismes explicités précédemment, illustrent la complexité de la pathologie et sa compréhension encore imparfaite. Des études multiples sont en cours, ciblant les différents versants de la physiopathologie. Un thème non développé ici, consiste en la réduction potentielle de fibrose, par le biais du système cannabinoïde endogène. Cette hypothèse est une piste très explorée à l'heure actuelle dans la maladie (39–41).



**Figure 2** : mécanismes associés de développement d'une sclérodémie systémique (19).

#### 1.4. Critères diagnostiques

Durant de nombreuses années, le diagnostic reposait sur un ensemble de critères cliniques définis et validés par l'American College of Rheumatology. Devant une sensibilité imparfaite, L'EULAR et l'ACR ont développé conjointement une nouvelle classification en 2013 (42)(Tableau 1). Les critères de cette classification possèdent une meilleure sensibilité et permettent de mieux identifier et classer les patients atteints de formes précoces (43).

1. Ces critères sont applicables pour chaque patient inclus dans une étude sur la sclérodémie systémique.

2. Ces critères ne sont pas applicables à :

a) Des patients ayant un syndrome sclérodermique pouvant mieux expliquer leur manifestations (fibrose néphrogénique, morphee généralisée, fasciite à éosinophiles, sclérose diabétique, scléromyœdème, érythromyalgie, porphyrie, lichen scléreux, réaction du greffon contre l'hôte, chéiroarthropathie diabétique)

b) Des patients qui ont un épaissement cutané épargnant les doigts.

Items	Sous-items	Score
Sclérose cutanée des doigts des deux mains s'étendant au-delà des articulations métacarpo-phalangiennes (critère suffisant)		9
Epaissement cutané des doigts (compter le score le plus élevé)	Doigts boudinés	2
	Sclérodactylie	4
Lésions pulpaire (compter le score le plus élevé)	Ulcère digital	2
	Cicatrices	3
Télangiectasies		2
Anomalies à la capillaroscopie		2
Atteinte pulmonaire* HTAP (*Score maximal de 2)	PID	2
Phénomène de Raynaud		3
Auto-anticorps spécifiques de la sclérodémie** (**Score maximal de 3)	Anti-centromère	3
	Anti-topoisomérase I	
	Anti-ARN polymérase III	

**SCORE TOTAL** : le score total est déterminé par l'addition des scores maximaux dans chaque catégorie. Les patients totalisant un score supérieur ou égal à 9 sont classés comme ayant une sclérodémie systémique.

**Tableau 1** : critères diagnostiques de la classification ACR/EULAR 2013.

## 1.5. Classification

On distingue deux principales formes : la sclérodémie systémique cutanée diffuse et la sclérodémie systémique cutanée limitée. Cette classification proposée par LeRoy et al. prend en compte les phénomènes microcirculatoires et d'auto-immunité (Figure 3)(44).

<p><b>ScS cutanée diffuse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Raynaud débutant dans l'année précédente les premiers signes</li><li>- Atteinte cutanée acrale ou du tronc</li><li>- Friction tendineuse</li><li>- Atteinte interstitielle récente, insuffisance rénale oligo-anurique, atteinte gastro-intestinale, atteinte cardiaque</li><li>- Absence d'Ac anti-centromère</li><li>- Ectasies capillaires et plages désertes en capillaroscopie</li><li>- Ac Anti-topoisomerase 1 (Sci70) (30% des patients)</li></ul> <p><b>ScS cutanée limitée:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Raynaud depuis des années (parfois plusieurs 10aines d'années)</li><li>- Atteinte cutanée limitée aux mains, à la face, aux pieds, aux avant-bras</li><li>- HTP tardive avec ou sans fibrose pulmonaire, névralgie du trijumeau, calcifications sous-cutanées, télangectasies</li><li>- Forte incidence d'Ac anti-centromère (70-80%)</li><li>- Ectasies capillaires sans habituellement de plages désertes en capillaroscopie</li></ul> <p><i>Le CREST syndrome (calcifications, Raynaud's phenomenon, esophageal hypomotility, sclerodactyly, telangiectasia) peut être considéré comme une forme de ScS cutanée limitée.</i></p>
--

*Figure 3 : critères de classification des sclérodémies diffuses et limitées.*

En 2001, Leroy et Medsger établissent une classification distinguant les formes cutanées limitées des formes limitées sans atteinte cutanée. Cette classification permet de faire le diagnostic de formes précoces sans atteinte cutanée en se basant sur les signes cliniques, la capillaroscopie et la présence d'auto-anticorps (Figure 4).

### **Sclérodémie systémique limitée**

- Phénomène de Raynaud documenté objectivement par l'examen clinique, le test au froid ou le test de Nielsen ou équivalent

#### ***plus***

- soit une anomalie capillaroscopique (dilatation capillaire et/ou zones avasculaires) ;

- soit la présence d'anticorps spécifiques de la sclérodémie systémique (anticentromère, antitopo-isomérase I, antifibrillarine, anti-PM-Scl, antifibrine ou anti-RNA polymérase I ou III à un titre  $\geq$  1/100).

### **Sclérodémie systémique cutanée limitée**

En plus des critères précédents, les patients ont une infiltration cutanée distale en aval des coudes et des genoux (l'épaississement de la peau peut toucher les doigts, les mains, les avant-bras, les pieds, les orteils, le cou et la face en l'absence d'infiltration cutanée des bras, du thorax, de l'abdomen, du dos et des cuisses).

D'après Leroy et Medsger, 2001

*Figure 4 : critères de classification de Leroy et Medsger, 2001.*

Dans la forme « sine scleroderma » (dans laquelle les patients ne présentent pas d'atteinte cutanée), une étude réalisée en 2000 comparait ces patients aux patients diagnostiqués d'une forme systémique cutanée limitée. Ces deux entités étaient considérées comme étant un même spectre de la maladie et non deux entités différentes (45). A l'heure actuelle, la question demeure sur la distinction entre ces deux formes, et ce, malgré des caractéristiques cliniques ou encore démographiques communes (44,46).

## 1.6. Manifestations cliniques

### 1.6.1. Phénomène de Raynaud

Le phénomène de Raynaud est présent chez 10% de la population générale. Il s'agit d'un trouble, souvent douloureux, paroxystique de la microcirculation, entraînant une vasoconstriction des vaisseaux des extrémités le plus souvent secondaire à l'exposition au froid. Il se manifeste généralement aux mains mais peut toucher les pieds, le nez, les oreilles ou encore la langue. On le

divise classiquement en trois phases avec une première phase syncopale, suivie d'une phase asphyxique et finalement d'une phase hyperémique. La distinction entre les phases est souvent académique et parfois difficile à distinguer : les patients peuvent ne présenter qu'une seule des trois phases. Chez plus de 80% des patients, il s'agit d'un phénomène de Raynaud primaire (dit maladie de Raynaud), tandis que 12,6% des patients développeront un syndrome de Raynaud secondaire. Le syndrome de Raynaud secondaire est majoritairement représenté par les maladies du tissu conjonctif, survenant en moyenne 10 ans après l'apparition du phénomène de Raynaud (47).

Le phénomène de Raynaud est quasi constamment retrouvé dans la sclérodémie systémique, chez plus de 90% des patients (48). L'ischémie provoquée par le phénomène de Raynaud peut entraîner la formation d'ulcères digitaux, risquant de se surinfecter et pouvant conduire à l'amputation. Les cas de sclérodémie systémique sans phénomène de Raynaud sont rares. Sur une cohorte de 5390 patients sclérodermiques, seuls 12 patients ne présentaient ni phénomène de Raynaud ni anticorps antinucléaires (49). Les présentations cliniques atypiques nécessitent de rechercher un diagnostic différentiel au sein de cette population, comme les syndromes paranéoplasiques.

#### 1.6.2. Atteinte cutanée

L'accumulation de fibre de collagène entraîne une perte d'élasticité des tissus conduisant à une fibrose. La fibrose cutanée débute au niveau des doigts (sclérodactylie) et s'étend progressivement au-delà des articulations métacarpo-phalangiennes. Au niveau du visage, elle se manifeste par la présence de stries péribuccales, avec une limitation de l'ouverture de la bouche. Au niveau digital, elle s'exprime par des ulcères douloureux, exposant aux surinfections et aux amputations. D'autres manifestations telles que les télangiectasies ou les plages d'hyperpigmentation en regard de la peau fibrosée sont connues (2).

Le degré de sclérose cutanée est évalué par le score dit de Rodnan modifié (Figure 5). Il s'agit d'un score semi-quantitatif, de réalisation simple, permettant d'évaluer le degré de fibrose : celui-ci est coté

de 0 à 3 sur 17 sites différents du corps, dont on obtient un score noté sur 51. Le degré de fibrose est un facteur pronostic et de mortalité, d'autant plus si elle évolue rapidement, car corrélée de façon significative aux complications rénales et cardiaques. Le score de Rodnan modifié doit être réalisé par un même examinateur expérimenté, sous peine de variabilité inter-examinateur importante (50). Pour pallier aux variabilités inter-examinateur, une mesure objective de la fibrose cutanée par échographie est en cours d'évaluation chez les patients atteints de sclérodémie systémique évoluant depuis moins de 3 ans. La fibrose cutanée est évaluée sur cinq sites cutanés différents, avec une relation inversement proportionnelle au degré d'échogénéicité (51). L'élastographie impulsionnelle - une méthode non invasive, quantitative et indépendante de l'opérateur - a également été évaluée pour mesurer l'élasticité cutanée sur 6 sites différents, avec des résultats fiables (52).

	DROIT				GAUCHE			
Doigts	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Mains	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Avant-bras	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Bras	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Cuisses	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Jambes	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Pieds	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Face	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Face antérieure du thorax	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Abdomen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

**Figure 5** : score de Rodnan modifié (0 = épaisseur cutanée normale, 1 = épaissement minime, 2 = épaissement modéré, 3 = épaissement sévère).

### 1.6.3. Atteinte pulmonaire

Le scanner thoracique en coupes fines est le meilleur examen permettant de mettre en évidence une atteinte parenchymateuse avec une sensibilité de 90 à 100%. Les explorations fonctionnelles respiratoires ont une sensibilité moindre. Elles peuvent retrouver un trouble ventilatoire restrictif et une diminution du DLCO, très spécifique d'atteinte pulmonaire. L'altération de la CVF est corrélée à la progression de la fibrose pulmonaire. La présence d'une fibrose pulmonaire diffuse scannographique (>20% du parenchyme pulmonaire) ou une réduction de la CVF < 70% est associée à une mortalité à 5 ans de 60% (53). Les EFR permettent le suivi des atteintes pulmonaires en complément du test de marche de 6 minutes.

Longtemps asymptomatiques, les atteintes pulmonaires se manifestent cliniquement par une dyspnée, une toux sèche, ou encore des signes de décompensation cardiaque en cas de cœur pulmonaire. Elles peuvent être dues à une pneumopathie interstitielle diffuse ou une HTP. Au niveau histologique, elles s'expliquent par des aspects d'hémorragie intra-alvéolaire, de pneumopathie organisée, ou d'atteinte alvéolaire diffuse. Les troubles moteurs gastro-œsophagiens avec dilatation œsophagienne aggravent les atteintes du parenchyme pulmonaire (1,35).

Les patients de sexe masculin, d'âge plus jeune au diagnostic de la maladie, avec présence d'anticorps anti-Scl70 et d'atteinte interstitielle pulmonaire diffuse sont plus à risque de développer un cancer broncho-pulmonaire. L'association d'une fibrose pulmonaire avec réduction de la Capacité Vitale Forcée < 75% et la présence d'anticorps anti-Scl70 pourrait suggérer une expression plus agressive de la maladie (54).

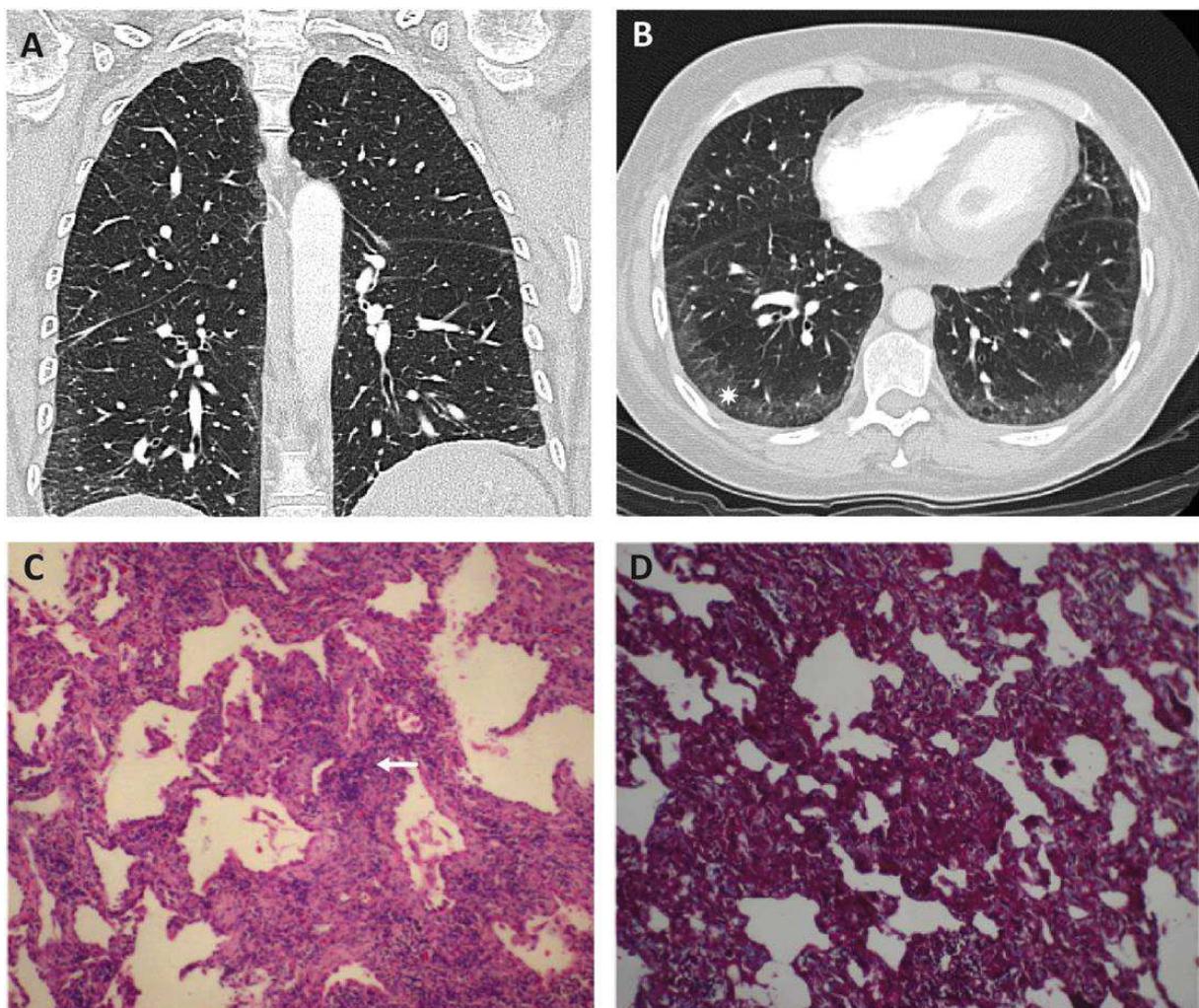
#### 1.6.3.1. *Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)*

Près de 100% des patients présentent des anomalies du parenchyme pulmonaire sur les séries d'autopsie. Le scanner thoracique retrouve ces anomalies chez 90% des patients : on observe des

images typiques en « verre dépoli », des opacités réticulaires, des images en rayons de miel ou encore des bronchectasies (53).

#### 1.6.3.1.1. Pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS)

Chez la majorité des patients sclérodermiques, l'histologie est en faveur d'une pneumopathie interstitielle non spécifique. L'imagerie retrouve des atteintes réticulaires prédominantes dans les bases avec une atteinte interstitielle avec des plages en verre dépoli (Figure 6)(53).

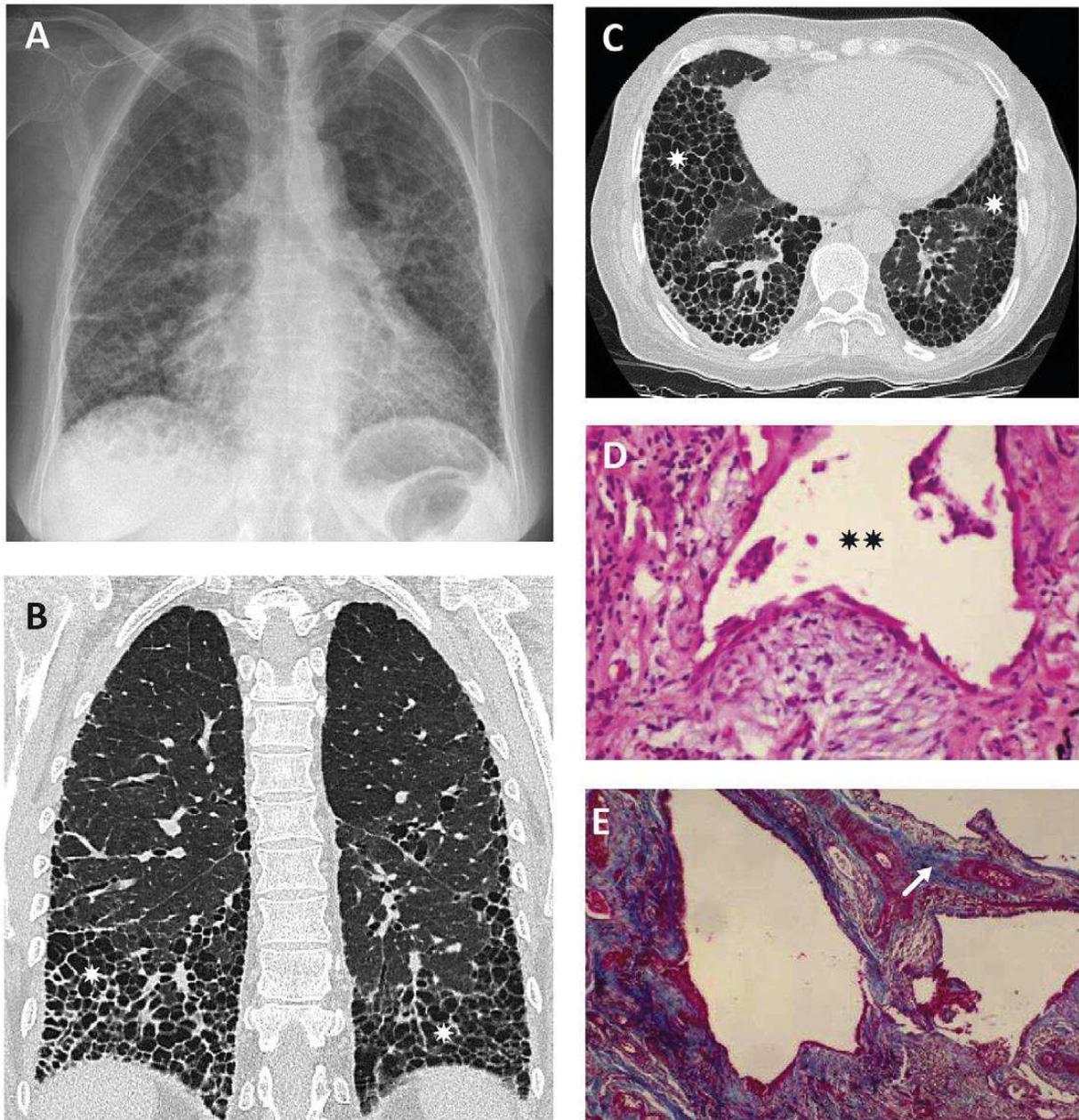


**Figure 6 :** pneumopathie interstitielle non spécifique. Épaississement des septa interlobulaires (flèche) et plages de verre dépoli (astérisque). En A : scanner thoracique en coupe sagittale avec injection de produit de contraste iodé d'une patiente de 49 ans atteinte d'une sclérodémie systémique. B : scanner

*thoracique en coupe axiale injecté. C : biopsie pulmonaire coloration hématoxyline et éosine (HE). D : biopsie pulmonaire coloration Trichrome de Masson (TM), pas de signe de fibrose pulmonaire (53).*

#### 1.6.3.1.2. Pneumopathie interstitielle usuelle (UIP)

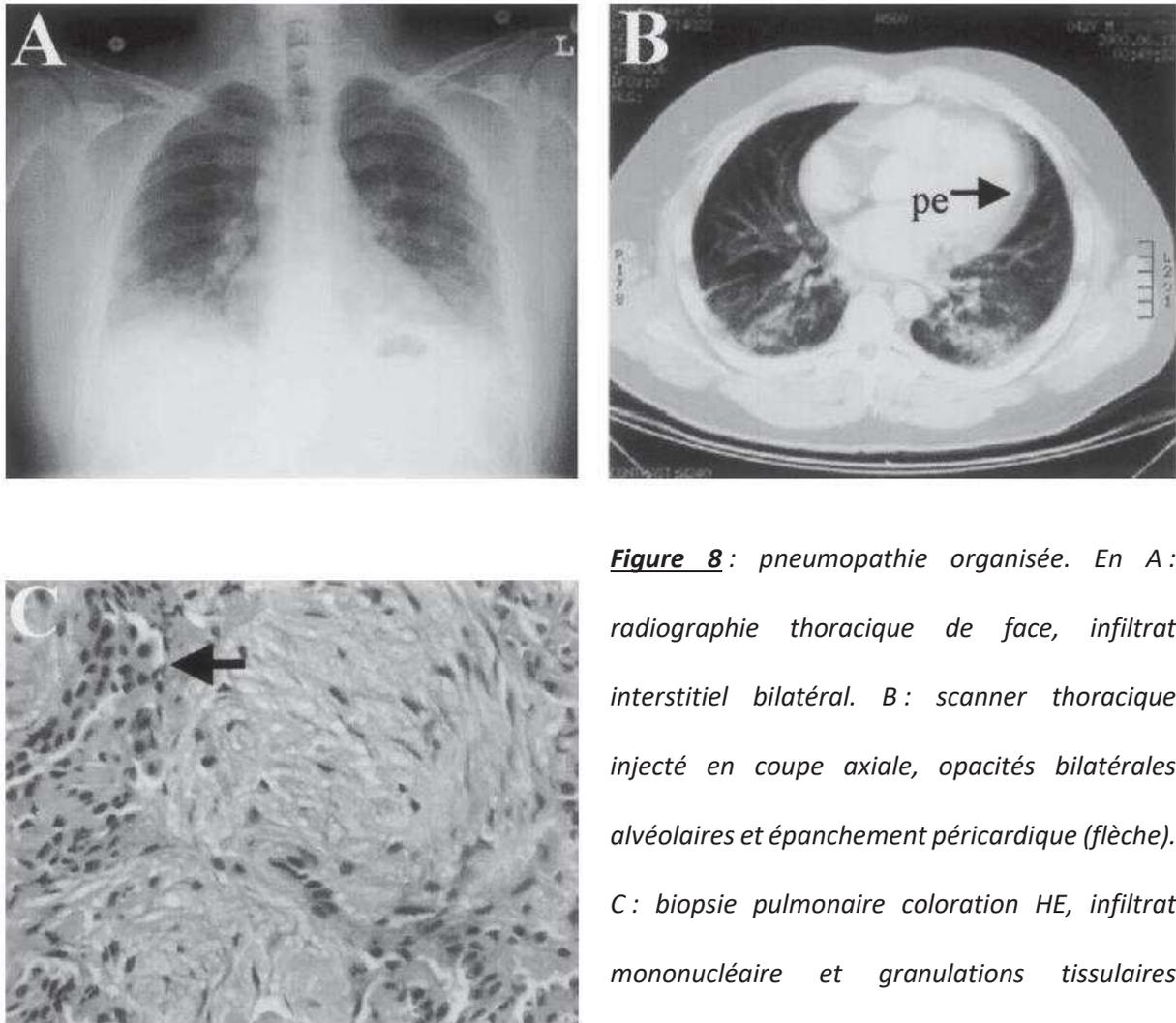
Il s'agit de la deuxième histologie la plus fréquemment rencontrée dans les pneumopathies interstitielles des sujets sclérodermiques. On peut également retrouver cette atteinte dans d'autres pathologies telles que la polyarthrite rhumatoïde. On y retrouve classiquement une architecture pulmonaire altérée avec collapsus alvéolaire, opacités réticulaires, ainsi qu'une fibrose pulmonaire sévère avec un aspect en rayon de miel prédominants dans les bases (Figure 7)(53).



**Figure 7** : pneumopathie interstitielle usuelle. En A : radiographie thoracique de face chez une femme de 56 ans atteinte de sclérodermie, cardiomégalie et opacités réticulaires avec un gradient apico-basal. B et C : scanner thoracique non injecté en coupes sagittale et axiale respectivement, aspect en rayon de miel basal et sous-pleural (astérisque). D : biopsie pulmonaire coloration HE, formation kystique (double astérisque) entourée de tissu fibreux. E : biopsie pulmonaire coloration TM, dépôt de collagène (flèche) autour du kyste (rayon de miel)(53).

#### 1.6.3.1.3. Pneumopathie organisée (OP)

Il s'agit d'une manifestation rare, rapportée chez 1% des patients sclérodermiques. L'histologie rapporte des éléments d'allure non spécifique de type granulations tissulaires, nodules ou masses, hémorragies alvéolaires (Figure 8)(55).



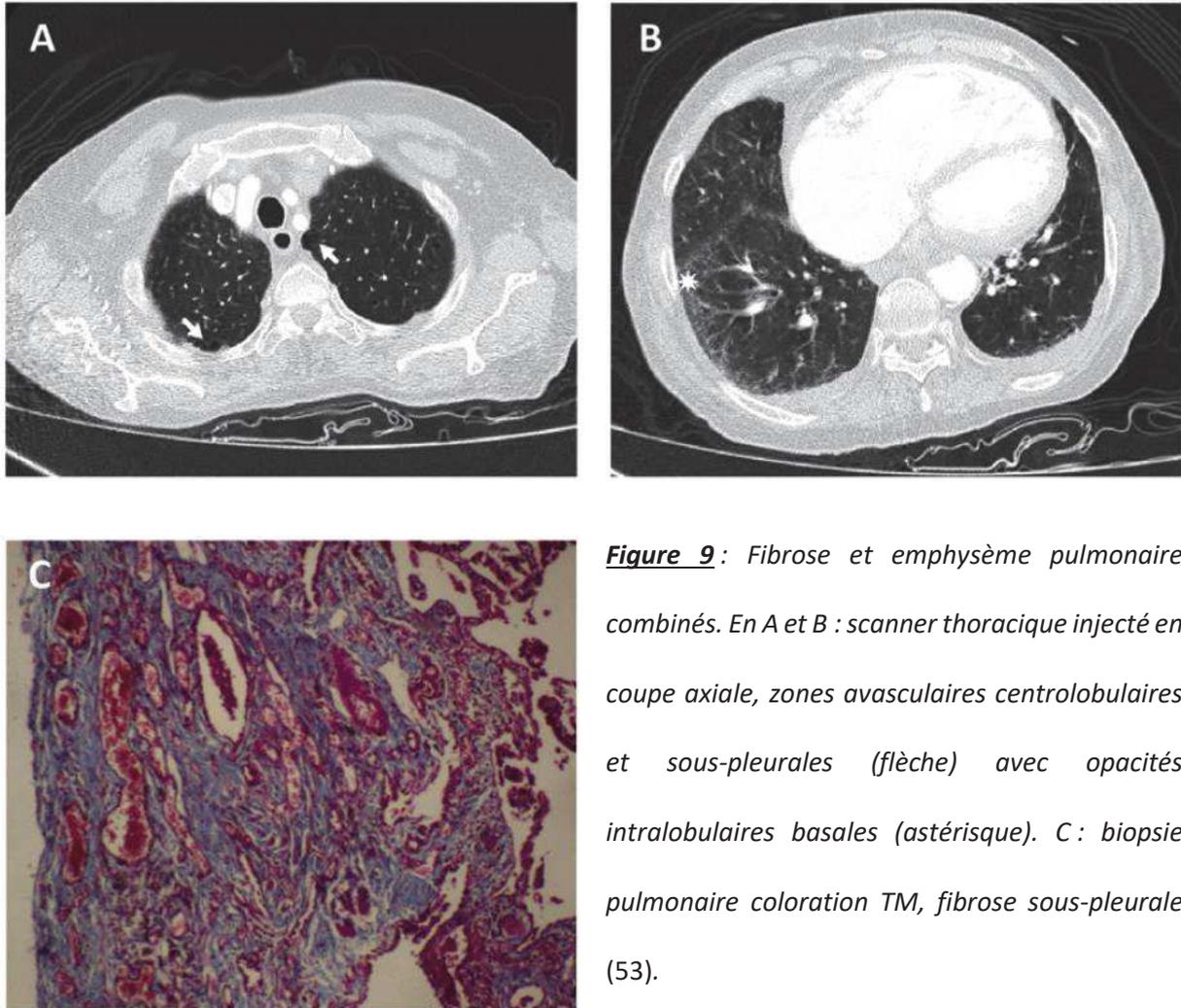
**Figure 8 :** pneumopathie organisée. En A : radiographie thoracique de face, infiltrat interstitiel bilatéral. B : scanner thoracique injecté en coupe axiale, opacités bilatérales alvéolaires et épanchement péricardique (flèche). C : biopsie pulmonaire coloration HE, infiltrat mononucléaire et granulations tissulaires (flèche)(55).

#### 1.6.3.1.4. Dommages alvéolaires diffus (DAD)

Cette atteinte non spécifique, touche rarement les patients sclérodermiques. Le scanner thoracique met en évidence des atteintes interlobulaires, des bronchectasies de tractions et des plages de fibrose avec aspect en rayon de miel. L'histologie retrouve un exsudat alvéolaire, un épaissement des septa alvéolaires et des formations kystiques avec fibrose tissulaire (53).

#### 1.6.3.1.5. Fibrose et emphysème pulmonaire combinés (CPFE)

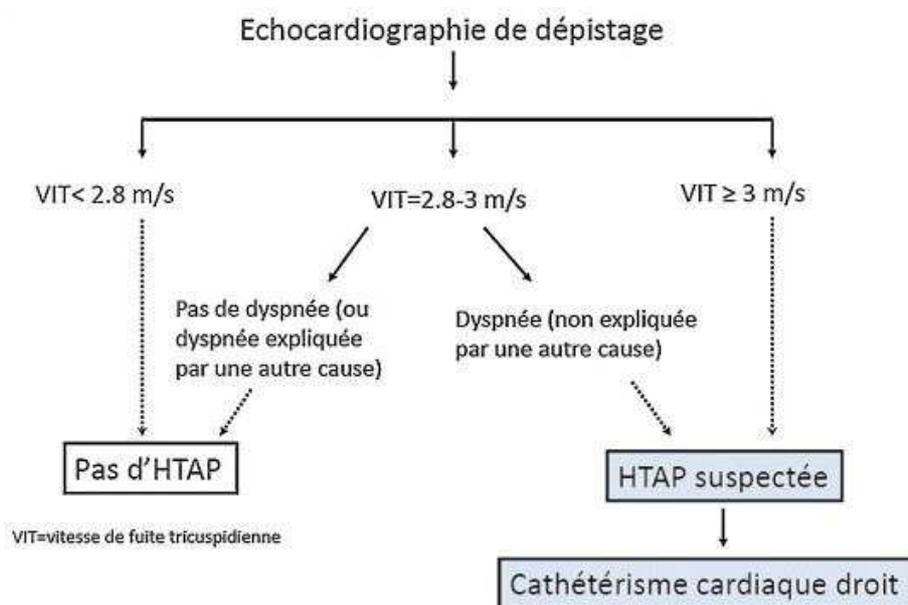
L'association d'une fibrose et d'un emphysème pulmonaire survient préférentiellement chez les patients tabagiques. Les patients présentent une dyspnée sévère, un emphysème paraseptal et une fibrose pulmonaire associée à une UIP (Figure 9)(53).



#### 1.6.3.2. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

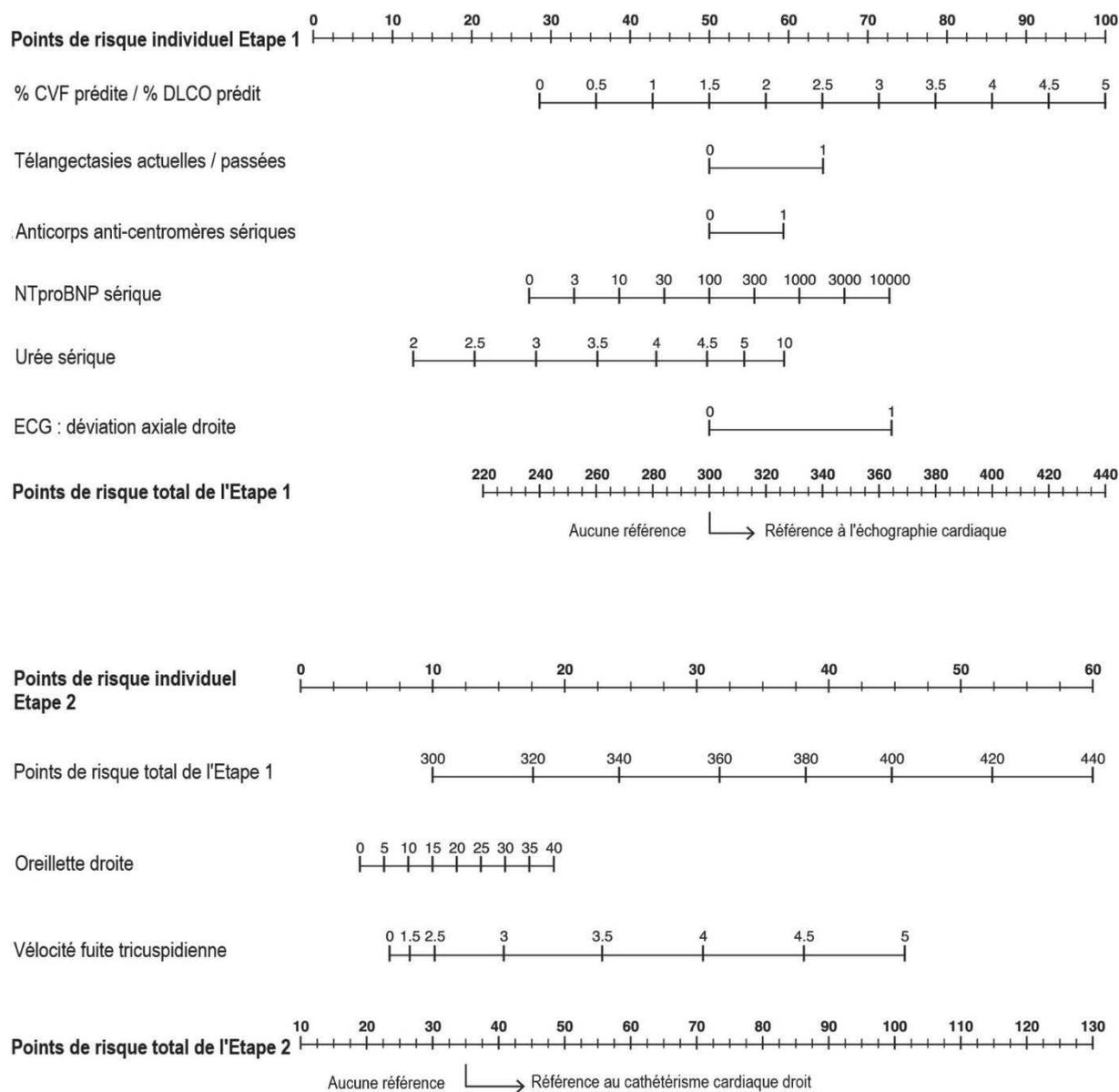
L'HTAP est une complication sévère de la sclérodémie systémique, avec une prévalence de 10% et une médiane de survie de 3 ans. La prévalence est similaire tant dans la sclérodémie systémique diffuse que la sclérodémie cutanée limitée. Toutefois les patients avec sclérodémie diffuse ont un pronostic plus péjoratif en raison de l'atteinte multiviscérale associée (56).

Elle se traduit cliniquement par une dyspnée, une toux, des douleurs thoraciques ou plus rarement des épisodes de syncope. Elle peut être suspectée devant une diminution du DLCO isolée aux EFR. Le dépistage en France s'effectue au moyen d'une échographie cardiaque en mesurant l'intensité de la fuite tricuspидienne, recommandée une fois par an (57)(Figure 10). Le diagnostic de confirmation se fait par cathétérisme droit en observant une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mmHg. La pression artérielle pulmonaire occluse différencie les formes pré-capillaires (PAPO < 15 mmHg) des formes post-capillaires (> 15 mmHg).



**Figure 10** : algorithme de dépistage de l'HTAP par réalisation d'une échographie cardiaque annuelle (57).

L'échographie cardiaque peut être prise en défaut et générer des faux négatifs. L'algorithme DETECT permet ainsi de limiter les faux négatifs en recourant plus facilement au cathétérisme cardiaque droit (58)(Figure 11).

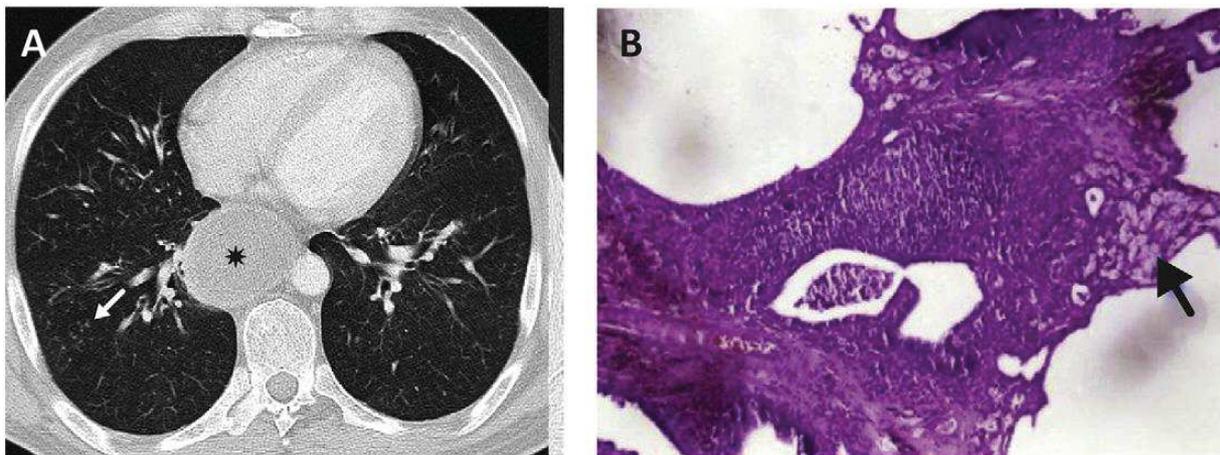


**Figure 11** : *algorithme DETECT.*

Les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle diffuse ont un moins bon pronostic par rapport aux patients porteurs d'une hypertension artérielle pulmonaire isolée, avec une survie à 3 ans de 35% contre 56% respectivement (56).

### 1.6.3.3. Bronchiolite et pneumopathie par aspiration

La fibrose du système digestif entraîne une dysmotilité œsophagienne et un dysfonctionnement du sphincter inférieur de l'œsophage. Ces troubles se traduisent par une dilatation de l'œsophage aisément visible scannographiquement, et peuvent entraîner des micro-inhalations gastriques, à l'origine d'altération du parenchyme pulmonaire. On retrouve ainsi à l'imagerie des micronodules centrolobulaires, en bourgeon d'arbre, traduisant une dilatation bronchique. La distribution de ces atteintes peut être limitée ou diffuse selon la chronicité de l'inhalation (Figure 12). Il existe une relation entre le diamètre de l'œsophage, les modifications du parenchyme pulmonaire et l'altération de la DLCO aux EFR (59). La dilatation de l'œsophage serait également un facteur prédictif d'hypertension pulmonaire (60).



**Figure 12** : A : scanner thoracique en coupe axiale injecté, dilatation œsophagienne (astérisque) et nodules centrolobulaires en bourgeon d'arbre (flèche). B : biopsie pulmonaire coloration HE, inflammation bronchique aiguë et chronique et histiocytes spumeux (flèche)(53).

### 1.6.4. Atteinte cardiaque

Les atteintes cardiaques sont fréquentes et souvent asymptomatiques. Elles se manifestent dans les deux formes de la maladie, bien qu'elles soient plus fréquentes chez les patients atteints de sclérodémie systémique diffuse. L'accélération de l'athérosclérose est un phénomène débattu dans

la sclérodémie systémique, bien qu'elle soit avérée dans d'autres maladies systémiques inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux systémique. Selon certains auteurs, la prévalence de l'athérosclérose est similaire à celle de la population générale. D'autres auteurs suggèrent que l'athérosclérose est également accélérée au cours de la sclérodémie systémique. Certaines études mettent en évidence un épaissement de l'intima, une athéromatose carotidienne ou encore une coronaropathie athéromateuse (61). Des études complémentaires avec des effectifs plus conséquents sont nécessaires.

D'autres atteintes sont rapportées, mais plus anecdotiques : troubles du rythme (jusqu'à la mort subite), HTA, péricardites, endocardites et valvulopathies sont également rares. La fibrose du myocarde peut entraîner une dysfonction ventriculaire gauche. La présence d'anticorps anti-topoisomérase I et une atteinte cutanée rapidement progressive est significativement associée au développement d'une fibrose myocardique (62).

L'échographie cardiaque est un bon examen de routine, il peut retrouver un épanchement péricardique ou des troubles de la cinétique cardiaque. La scintigraphie myocardique et l'IRM cardiaque sont des examens plus performants pour la détection précoce des atteintes cardiaques (63). L'IRM cardiaque est l'examen de choix, détectant à la fois les anomalies structurelles et fonctionnelles, elle met en évidence des anomalies cardiaques dans près de 75% des cas : réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, hypertrophie ventriculaire ou septale, dyskinésie, myocardite, valvulopathie... L'IRM cardiaque permet d'évaluer l'étendue de la fibrose cardiaque, présente chez près d'un patient sur deux, et la mesure de la perfusion cardiaque sous traitement vasodilatateur (64). Les atteintes cardiaques sont fréquentes et sous-estimées de par leur caractère asymptomatique, la place de l'IRM cardiaque dans la prise en charge de la sclérodémie systémique reste encore à définir (65).

#### 1.6.5. Atteinte rénale

La crise rénale sclérodermique concerne environ 10% des patients sclérodermiques. Cette microangiopathie thrombotique rare survient préférentiellement chez les patients atteints de sclérodermie systémique cutanée diffuse, présentant des anticorps anti-ARN polymérase de type III, évoluant depuis moins de 4 ans ou dont l'atteinte cutanée est rapide. Elle constitue une complication rare et de mauvais pronostic au cours de la sclérodermie systémique. Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas clairement connus, mais impliquent une dysfonction endothéliale, une prolifération intimale et une vasculopathie entraînant une vasoconstriction intense. Une hyperréninémie est biologiquement possible, sans être un facteur prédictif de la survenue d'une telle crise (66). La crise rénale sclérodermique est favorisée par toute situation d'hypoperfusion rénale (insuffisance cardiaque, grossesse, hypovolémie, prise de cocaïne, etc) et surtout par la prise de corticoïdes à dose > 15mg/jour. En revanche, il n'est pas retrouvé de risque associé à la prise d'AINS, d'inhibiteurs calciques ou d'IEC (67).

La biopsie rénale est importante pour confirmer le diagnostic (68). On y retrouve des aspects de thromboses des vaisseaux glomérulaires, d'infarctissements, de modifications fibrinoïdes, etc. La présence de modifications fibrinoïdes artérielles et de thromboses capillaires glomérulaires est associée à une insuffisance rénale réfractaire. Par ailleurs, on peut noter la présence de dépôts de fraction de complément C4d, également mise en évidence dans les néphropathies lupiques, plus fréquemment retrouvée chez les patients dont l'atteinte rénale est irréversible, dialysés ou décédés dans les suites. L'utilisation des IEC a transformé le pronostic, la survie étant de 10% à 1 an avant l'arrivée de ce traitement. La prise antérieure d'IEC ne semble pas prévenir la survenue d'une crise rénale sclérodermique (66,69).

#### 1.6.6. Atteinte digestive

On retrouve chez près de 70% des patients une atteinte digestive avec une diminution du péristaltisme gastro-œsophagien mis en évidence lors d'une manométrie œsophagienne. Les patients peuvent présenter une dysphagie, des nausées ou vomissements. Une hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage est également associée, responsable de reflux gastro-œsophagien pouvant se compliquer d'œsophagite et d'atteintes pulmonaires.

Les troubles du péristaltisme gastro-intestinal peuvent être responsables d'une gastroparésie, de syndromes sub-occlusifs, ou encore d'une malabsorption par pullulation microbienne. Des colites à *Clostridium difficile* peuvent être favorisées par la prise d'IPP, bien que le mécanisme par lequel les IPP augmenteraient le risque d'infection à *C.difficile* reste incertain (70). Il a été suggéré soit une forme végétative de *Clostridium difficile* pouvant survivre dans un milieu avec un pH supérieur à 4, soit une raréfaction de la diversité de la flore digestive induite par les IPP. Une constipation peut se voir en cas de trouble péristaltique, d'atteinte sphinctérienne, ou secondairement à des prises de médicaments tels que les inhibiteurs calciques. Enfin, les patients peuvent également présenter une incontinence anale en raison d'atteinte ano-sphinctérienne.

On retrouve chez près d'un tiers des patients un aspect endoscopique dit « d'estomac pastèque », secondaire à la présence de télangiectasies de la muqueuse gastrique, pouvant se compliquer d'hémorragie digestive avec anémie chronique (71,72).

#### 1.6.7. Atteinte ORL et dentaire

Les atteintes oro-faciales sont sous-diagnostiquées mais touchent environ 80% des patients sclérodermiques (73). Elles sont plus fréquentes chez les femmes et surviennent en moyenne dix ans après la première manifestation de la maladie. Une méta-analyse française récente détaille ainsi 1187 atteintes décrites parmi 45 publications analysées (74).

La fibrose cutanée du visage entraîne une modification des traits d'expression avec une disparition des rides et des plis naso-géniens, l'apparition de plis radiaires péribuccaux (Figure 13), responsable d'un préjudice esthétique. Des télangiectasies sur l'ensemble de la face peuvent se voir, ainsi que sur les muqueuses buccales. La fibrose des lèvres entraîne une limitation d'ouverture buccale, présente chez 70% des patients (74). Il s'agit de la manifestation la plus fréquemment rencontrée, survenant précocement au cours de la maladie, environ un an après le diagnostic.

La fibrose des muqueuses buccales entraîne une atrophie, fréquemment associée à un syndrome sec par fibrose des glandes salivaires, rendant ainsi la muqueuse buccale fragile et sensible. Dans une étude française de 2006, la xérostomie était classiquement associée aux formes cutanées limitées, et aux anticorps antimentriculaires (75). L'EVA de la xérostomie chez les patients présentant des anticorps antimentriculaires était statistiquement plus élevée que ceux n'en présentant pas ( $p = 0,01$ ). Leur EVA moyenne était ainsi cotée à 5/10 (extrêmes = 1-10) contre 1,5/10 (extrêmes = 0-8) chez les patients sans anticorps.

Les atteintes digestives pouvant s'y associer (RGO, dénutrition par malabsorption, pullulation bactérienne...) peuvent aggraver les troubles oro-buccaux, avec l'apparition d'érosions dentaires, de caries, de déchaussement dentaire, ou saignement de gencive... Une microstomie se rencontre également, compliquant l'alimentation orale et l'hygiène dentaire, d'autant plus si les patients présentent une sclérodactylie. Dans l'étude de 2006, cette microstomie était associée significativement à la présence d'une atteinte œsophagienne : la médiane d'ouverture buccale était ainsi de 40 mm chez les patients sans atteinte œsophagienne, contre 33 mm chez les patients avec atteinte œsophagienne ( $p = 0,025$ ).



**Figure 13:** limitation de l'ouverture buccale chez une patiente sclérodermique (75).

Concernant les complications ligamento-osseuses, celles-ci sont également fréquentes. L'ostéolyse des angles goniaux est la première, suivie de l'ostéolyse des condyles, des processus coronoïdes et des branches mandibulaires (Figure 14). Il est à noter que l'atteinte temporo-mandibulaire n'est pas exclusive des patients sclérodermiques, et se voit aussi chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde et de lupus systémique (Figure 15)(76).



**Figure 14:** orthopantomogramme, ostéolyse des branches montantes mandibulaires (75).

Table 2. Temporomandibular joint (TMJ) symptoms and clinical findings in rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE) and systemic sclerosis (SSc) patients and in matched controls.

	No. of RA patients (%) n = 88	No. of SLE patients (%) n = 22	No. of SSc patients (%) n = 14	No. of controls (%) n = 124
<i>Reported symptoms</i>				
TMJ sounds	45 (51.1)**	8 (36.4)*	7 (50)	18 (14.5%)
Pain	36 (40.9)**	11 (50)*	12 (85.7)*	10 (8.1%)
Difficulty in opening mouth	14 (15.9)*	6 (27.3)	12 (85.7)*	3 (2.4%)
At least one symptom	57 (64.8)**	13 (59.1)*	13 (92.9)*	24 (19.4)
<i>Clinical findings</i>				
TMJ sounds	44 (50)**	8 (36.4)	5 (35.7)	27 (21.8%)
Pain	24 (27.3)**	6 (27.3)*	5 (35.7)	2 (1.6%)
Reduced mouth opening	7 (8)	1 (4.5)	11 (78.6)*	6 (4.8%)
At least one clinical finding	56 (63.6)**	11 (50)	13 (92.9)*	32 (25.8)
At least one symptom or clinical finding	65 (73.9)**	14 (63.6)	14 (100)*	39 (31.5)

\* Statistically significant difference between patient and matched controls,  $P < 0.05$ .

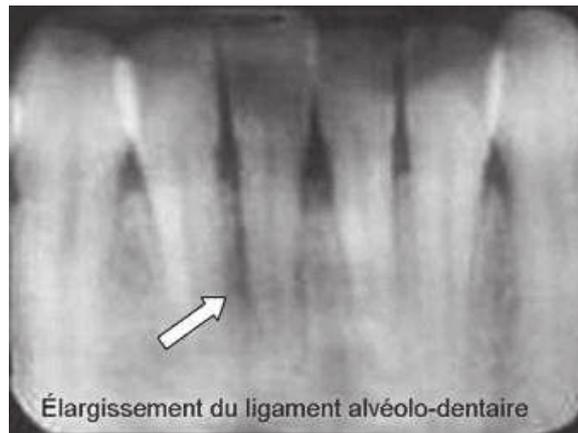
\*\* Statistically significant difference between patient and matched controls,  $P < 0.001$ .

**Figure 15** : données comparatives de l'articulation temporomandibulaire (76).

Ces érosions des articulations temporo-mandibulaires sont logiquement source de douleurs et de difficultés à l'ouverture de la bouche (75). Les techniques scannographiques actuelles de « Cone-Beam » semblent actuellement plus robustes pour l'évaluation de telles atteintes (77).

L'atteinte osseuse résulterait de l'association d'une vasculopathie avec ischémie et atrophie musculaire. L'augmentation de l'espace alvéolo-dentaire (78) serait due à l'accumulation de collagène (79), ainsi qu'à une atteinte artériolaire distale spécifique de la sclérodémie.

Concernant l'élargissement de l'espace alvéolo-dentaire, les publications précises sur la physiopathologie sont rares. Le mécanisme suspecté est supposé être celui d'une prolifération excessive de collagène par les fibroblastes, par transposition du mécanisme observé dans la peau des patients sclérodermiques (80).



**Figure 16** : orthopantomogramme objectivant un élargissement du LAD (75).

Concernant l'atteinte microcirculatoire, des techniques de capillaroscopie périodontale sont actuellement possibles, décrite depuis 2004 (cardina GA, Carini F, Leone A, Valenza V, Messina P. Periodontal panoramic capillaroscopy: A new diagnostic method. Dent Med Probl 2004). Une étude de 2004 évaluant la capillaroscopie périodontale sur un effectif de 15 patients sclérodermiques, retrouvait ainsi un élargissement significatif ( $p < 0.001$ ) des boucles capillaires chez les sujets sclérodermiques (20.7  $\mu\text{m}$  en moyenne) comparativement aux sujets sains (14.92  $\mu\text{m}$  en moyenne)(81). Le nombre de capillaires visibles était aussi significativement réduit chez les patients sclérodermiques comparativement aux sujets sains (7.87 vs 4.1 ;  $p < 0.001$ )(Figure 17). Ces résultats illustrent le fait que les atteintes microcirculatoires ne touchent pas uniquement le lit capillaire unguéal mais aussi le parodonte.

	Healthy Patients	SSc Patients
Visibility of the capillary loops (mark, % patients)	1, 89%	1, 90%
	2, 7%	2, 10%
	3, 4%	
	4, 0%	
Orientation with regard to the surface (mark, % patients)	A, 100%	A, 100%
Tortuosity (mark, N patients)	0, 8	0, 4
	1, 2	1, 2
	2, 3	2, 2
	3, 2	3, 7
Microhemorrhages (mark, N patients)	1, 6	0, 15
Caliber of the capillary loops (mean $\pm$ SD)*†	14.92 $\pm$ 2.3 $\mu$ m	20.7 $\pm$ 2.5 $\mu$ m
N visible capillaries/mm <sup>2</sup> (mean $\pm$ SD)*†	7.87 $\pm$ 1.92	4.1 $\pm$ 1.8

\* The differences between healthy and scleroderma patients were tested using Mann-Whitney U test.  
† Statistically significant ( $P < 0.001$ ).

**Figure 17** : résultats de capillaroscopie périodotale (81).

Les atteintes oro-faciales sont ainsi responsables d'un handicap fonctionnel majeur. De nombreuses échelles ont été développées, comme le score MHISS. La qualité de vie est également grandement détériorée, dont l'évaluation peut se faire via le questionnaire OHIP-49.

#### 1.6.8. Atteinte musculo-squelettique

Les atteintes musculo-squelettiques sont plus fréquentes chez les patients atteints de sclérodémie systémique cutanée diffuse. Ces patients présentent des symptômes à type de faiblesse musculaire dans 90% des cas, pouvant s'accompagner de myalgies et d'un déficit moteur vrai. La présence d'anticorps anti-PM Scl et anti-RNP est associée à une prévalence plus élevée de myosite tandis que les anticorps anti-centromères semblent être protecteurs (82). De véritables myopathies inflammatoires peuvent se développer. L'atteinte est classiquement bilatérale, symétrique, touchant les muscles proximaux : l'électromyogramme est pathologique dans la majorité des cas, avec un tracé myogène. L'IRM musculaire peut aussi objectiver un aspect inflammatoire des muscles (hypersignaux

T2 et STIR), une atrophie ou encore une infiltration graisseuse. Son utilisation est utile pour guider la biopsie musculaire, dont les anomalies constatées s'apparentent à celles retrouvées dans les cas de polymyosites et dermatomyosites avec notamment la présence d'une microangiopathie, d'une fibrose interstitielle, d'une atrophie et d'un infiltrat inflammatoire. L'association entre une myopathie inflammatoire et une atteinte myocardique est connue (82).

Des arthralgies inflammatoires sont fréquentes au cours de la sclérodermie et peuvent figurer parmi les premières manifestations de la maladie. On rapporte aussi des ténosynovites, des érosions ou encore des acro-ostéolyse des phalanges digitales distales, associée à un risque plus élevé de développer des calcinose. Il n'est à ce jour pas clairement défini si la présence d'arthrite traduit une atteinte d'organe spécifique ou un signe de sévérité de la maladie parmi les complications de la sclérodermie ou dans le cadre d'un syndrome de chevauchement (83).

#### 1.6.9. Atteinte neuropsychiatrique

L'atteinte du système nerveux central est rare : les céphalées et les névralgies du nerf trijumeau sont les plus fréquemment rapportées. Des troubles cognitifs et démentiels sont également décrits. Les atteintes neurologiques centrales semblent plus fréquentes, en rapport à une vasculopathie cérébrale, comme rencontrée au cours du lupus érythémateux systémique (84).

Les troubles anxio-dépressifs réactionnels à la maladie sont eux fréquents, concernant près de 20% à 60% des patients sclérodermiques, ceux-ci présentant des douleurs chroniques, une asthénie, un handicap fonctionnel et un préjudice esthétique. L'IL-6 serait impliquée en accélérant la dégradation de la sérotonine et ses précurseurs (85). Les troubles anxio-dépressifs peuvent entraîner des ruptures thérapeutiques au long cours. Une production moins importante d'interleukines anti-inflammatoires telles que l'IL-4 et IL-10, génératrice de douleurs neuropathiques, est ainsi rapportée dans les maladies systémiques telles que la sclérodermie (86).

L'altération de la qualité de vie est ainsi importante, en raison des modifications de l'apparence des patients, et de leur dégradation des capacités fonctionnelles. Des questionnaires d'évaluation de la qualité de vie validés comme le questionnaire QoL ou SF-36 permettent une évaluation objective. Le handicap fonctionnel est lui mesuré à l'aide du questionnaire SHAQ (Figure 18). L'incapacité fonctionnelle de la main peut être évaluée par l'échelle fonctionnelle de la main de Cochin et la mesure du handicap fonctionnel de la bouche par le score MHISS (87).

**Veillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours:**

	Sans aucune difficulté (0)	Avec quelque difficulté (1)	Avec beaucoup de difficulté (2)	Incapable de le faire (3)
<b>S'HABILLER ET SE PREPARER:</b> Etes vous capable de:				
Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous laver les cheveux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>SE LEVER:</b> Etes vous capable de:				
Vous lever d'une chaise ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous mettre au lit et vous lever du lit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>MANGER:</b> Etes vous capable de:				
Couper votre viande?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Porter à votre bouche une tasse ou un verre bien plein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>MARCHER:</b> Etes vous capable de:				
Marcher en terrain plat à l'extérieur?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Monter cinq marches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>HYGIENE:</b> Etes vous capable de:				
Vous laver et vous sécher entièrement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prendre un bain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous asseoir et de vous relever des toilettes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ATTRAPER:</b> Etes vous capable de:				
Prendre un objet de 2.5 kg situé au dessus de votre tête?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous baisser pour ramasser un vêtement par terre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>PREHENSION:</b> Etes vous capable de:				
Ouvrir une porte de voiture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ouvrir ou fermer un robinet ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>AUTRES ACTIVITES:</b> Etes vous capable de:				
Faire vos courses ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Monter et descendre de voiture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou de jardiner ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Figure 18:** score SHAQ.

## 1.7. Prise en charge thérapeutique

Il s'agit d'une pathologie évolutive dont aucun traitement curatif n'est disponible à ce jour. Ainsi le traitement reste principalement symptomatique.

### 1.7.1. Phénomène de Raynaud et ulcères digitaux

La prévention du phénomène de Raynaud repose avant tout sur l'éviction des facteurs de risques tels que l'exposition au froid, le tabagisme actif, la prise de médicaments vasoconstricteurs, ou encore l'exposition aux vibrations des mains et poignets chez les professionnels concernés. La prévention des ulcères digitaux passe par l'application de crèmes émollientes, de pansement hydrocolloïdes ou encore de gel à base de vitamine E dont l'application réduit le temps de cicatrisation des ulcères digitaux (88). Ces mesures simples sont efficaces chez la plupart des patients présentant un syndrome de Raynaud primaire. En cas d'échec, le traitement médicamenteux de première intention repose sur les inhibiteurs calciques (comme la NIFEDIPINE) (89). Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 peuvent être utilisés en association aux inhibiteurs calciques si nécessaire. Les analogues de la prostacycline (ILOPROST, EPOPROSTENOL) peuvent être utilisés en seconde intention. L'administration intraveineuse d'ILOPROST réduit la fréquence et la sévérité du phénomène de Raynaud. En présence d'ulcères digitaux, une à plusieurs cures séquentielles d'ILOPROST IV peuvent être réalisées en milieu hospitalier. Ce traitement a un effet durable et rémanent jusqu'à plusieurs mois après la dernière perfusion sur le phénomène de Raynaud et les ulcères digitaux (90,91). Il existe peu d'autre traitement efficace concernant le phénomène de Raynaud. La FLUOXETINE pourrait avoir un bénéfice supérieur à la NIFEDIPINE, mais des études complémentaires sont nécessaires (92).

Chez les patients présentant un phénomène de Raynaud compliqué d'ulcération, la prise en charge est antalgique et vise à éviter la surinfection. En cas d'échec du traitement symptomatique simple, le recours aux antagonistes des récepteurs de l'endothéline (BOSENTAN) est indiqué. Ce traitement permet de réduire l'apparition de nouvelles ulcérations chez les patients présentant des ulcères

digitaux multiples récidivants, mais n'améliore pas leur cicatrisation, contrairement aux inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 et les analogues de la prostacycline (93).

D'autres traitements sont à l'essai : les statines qui auraient une efficacité significative grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices (94), les injections de toxine botulique qui auraient un effet positif sur le phénomène de Raynaud et la cicatrisation des ulcères (95), ou encore l'allogreffe de tissu adipeux ou de cellules souches. Cette dernière modalité, destinée aux patients dont la maladie est sévère utiliserait les propriétés pro-angiogéniques, anti-fibrotiques, anti-inflammatoires et immunomodulatrices des cellules greffées. La greffe permettrait une meilleure cicatrisation des ulcères digitaux, la diminution significative des douleurs et un gain de force motrice (96). L'étude française SCLERADEC II, est toutefois interrompue pour le moment.

Le traitement chirurgical reste le dernier recours pouvant aller du débridement chirurgical des plaies ulcéreuses jusqu'à l'amputation. La sympathectomie digitale est une intervention bien tolérée, peu pratiquée en France mais utilisable en complément d'une chirurgie. Cette technique améliore de façon significative la prévention et cicatrisation des ulcères digitaux ainsi que la douleur. Des études complémentaires sont nécessaires afin de définir la place de cette intervention dans la prise en charge des patients (97).

#### 1.7.2. Fibrose cutanée

La fibrose cutanée se combat par des mesures de rééducation fonctionnelle : elles consistent en des ports d'attelle, d'exercices d'étirement en complément de massages, ou encore d'utilisation de la chaleur afin d'améliorer les capacités fonctionnelles manuelles mais également pour améliorer l'ouverture buccale (98). Les bains de cire ne semblent pas bénéfiques pour les patients (99). Des protocoles de rééducation existent, aux résultats modérés (100).

Au niveau pharmacologique, de nombreuses molécules ont été essayées, aux résultats variables. La D-PENICILLAMINE réduit la fibrose cutanée en inhibant la synthèse et la maturation du collagène. La fonction cutanée serait améliorée chez les patients atteints de sclérodémie systémique diffuse, rapidement progressive, évoluant depuis moins de 3 ans (101).

Le METHOTREXATE peut également être utilisé, il aide à maintenir l'ouverture buccale, cependant l'amélioration du score de fibrose cutanée ne se fait sentir que tardivement, en moyenne après un an de prise médicamenteuse (102). L'utilisation du METHOTREXATE est recommandée en première intention dans la prise en charge de la fibrose cutanée par le groupe d'experts de la sclérodémie canadien (103). Toutefois, certaines études retrouvent des résultats controversés et ne font pas mention d'une différence significative (104). Un traitement par MYCOPHENOLATE MOFETIL chez les patients sclérodermiques avec une forme cutanée diffuse rapidement progressive d'apparition récente réduit de façon significative la fibrose cutanée (105). Ce traitement inhiberait l'expression des gènes synthétisant le collagène de type I et stimulerait la synthèse de métalloprotéinases, suggérant une activité anti-fibrotique indépendamment de son activité immunosuppressive (106). La CICLOSPORINE et le TACROLIMUS amélioreraient le score de fibrose cutanée, mais leur toxicité rénale en limiterait l'utilisation (107). D'autres traitements tels que le CYCLOPHOSPHAMIDE, l'AZATHIOPRINE ou encore l'administration d'immunoglobulines par voie intraveineuse améliorent également le score de fibrose cutanée (108).

### 1.7.3. Pneumopathie interstitielle diffuse

L'arrêt du tabac est impératif, de même que des mesures simples : oxygénothérapie au long cours, rééducation respiratoire, vaccination antigrippale et anti-pneumococcique, antibioprophylaxie anti-pneumocystose, prise en charge du reflux gastro-œsophagien...

Dans l'atteinte pulmonaire interstitielle diffuse, le traitement de première intention est le CYCLOPHOSPHAMIDE, qui permet de stabiliser l'atteinte pulmonaire, voire l'amélioration à un an de

traitement de la dyspnée et de la CVF, ainsi que de la qualité de vie (109,110). Les effets indésirables du CYCLOPHOSPHAMIDE semblent acceptables après deux ans d'observation (111). L'utilisation du MYCOPHENOLATE MOFETIL est une alternative plus sûre au regard de la toxicité vésicale du CYCLOPHOSPHAMIDE, et tout aussi efficace que ce dernier, avec une amélioration des capacités pulmonaires jusqu'à deux ans de traitement (112).

Le RITUXIMAB permettrait une majoration de la CVF et de la DLCO, mais des études prospectives, contrôlées en double aveugle sont nécessaires.

L'utilisation d'AZATHIOPRINE n'est pas recommandée. D'autres traitements tels que le TOCILIZUMAB, l'ABATACEPT, le BELIMUMAB, sont en cours d'étude dans la prise en charge de ces atteintes pulmonaires interstitielles (113).

Enfin, en derniers recours, certains patients peuvent être éligibles à la transplantation pulmonaire. Le risque d'inhalation pulmonaire, de crise rénale sclérodermique secondaire à la prise d'immunosuppresseurs peuvent limiter les indications de cette intervention (114), bien que ces risques soient débattus actuellement (115).

#### 1.7.4. Hypertension artérielle pulmonaire

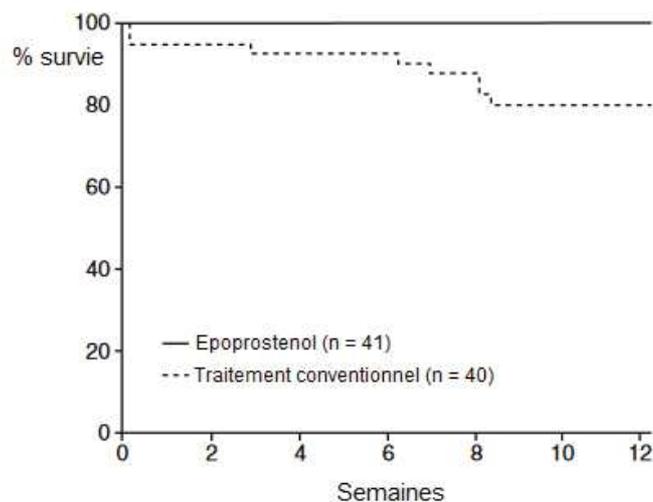
La réhabilitation respiratoire à l'effort est la principale mesure non médicamenteuse, parfois difficile au vu des atteintes musculaires et respiratoires du patient. La grossesse est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer, devant la surmortalité liée. D'autres traitements de supports comme les diurétiques de l'anse, l'oxygénothérapie, la supplémentation martiale peuvent être utilisés selon les recommandations en vigueur (116). L'anticoagulation curative par AVK a longtemps fait débat dans les cas d'hypertension pulmonaire avancée, son bénéfice n'étant pas clairement établi (au vu des risques de saignements gastriques potentiels, de déséquilibre de l'INR et des dangers liés aux ponctions sur

les peaux fibrotiques des patients). Cette recommandation n'est pas actuellement suivie, bien que la Société Européenne de Cardiologie la recommande (116,117).

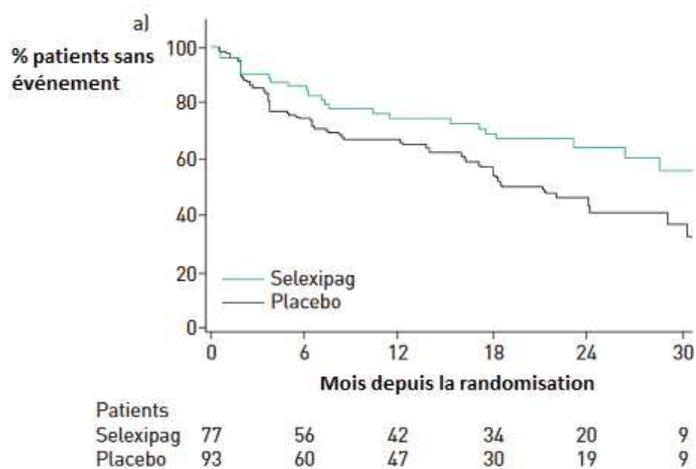
Les traitements spécifiques de l'HTAP comportent les traitements suivants :

- Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (SILDENAFIL, TADALAFIL) : traitements de première intention de l'HTAP, ils sont bien tolérés et disponibles par voie orale. Les essais contre placebo mettent en évidence une amélioration significative de la distance réalisée au test de marche de 6 minutes.
- Le BOSENTAN, un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, est également associé à une amélioration du test de marche de 6 minutes, ainsi qu'une amélioration des mesures hémodynamiques.
- D'autres traitements sont disponibles, tels que l'EPOPROSTENOL. Cet analogue de la prostacycline intraveineux est réservé aux patients présentant une dyspnée NYHA IV. Il améliore la capacité à l'effort, les mesures hémodynamiques et la symptomatologie respiratoire. Il est le seul traitement à réduire l'incidence de la mortalité dans l'HTAP idiopathique (118)(Figure 19), mais ce bénéfice n'a jamais été démontré dans le cadre de l'HTAP secondaire à la sclérodémie systémique. Dernièrement, un nouvel agoniste de la prostacycline, le SELEXIPAG, a réduit de façon significative la morbi-mortalité (119)(Figure 20).

Ces traitements peuvent être administrés en association pour un effet synergique (120).



**Figure 19** : survie de 41 patients avec HTAP idiopathique traités par Epoprostenol contre 40 patients recevant un traitement conventionnel (118).



**Figure 20** : effet du SELEXIPAG sur la morbi-mortalité chez les patients sclérodermiques avec HTAP (119).

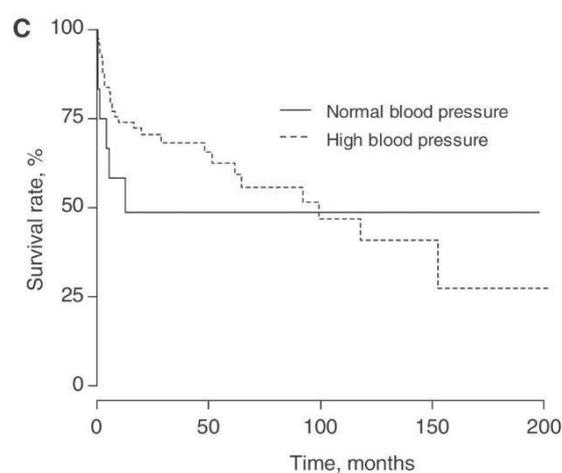
#### 1.7.5. Atteinte cardiaque

Les traitements par IEC ou inhibiteurs calciques sont recommandés afin d'améliorer la perfusion coronaire et myocardique, et prévenir les complications microvasculaires. En cas de péricardite, un traitement par AINS doit être introduit prudemment vu la toxicité rénale possible. Devant une atteinte

myocardique, on proposera avec prudence une corticothérapie. Les diurétiques sont également à utiliser de façon prudente en cas de décompensation cardiaque (63).

#### 1.7.6. Crise rénale sclérodermique

Le contrôle de l'hypertension artérielle est indispensable dans cette situation, comme l'ont montré les données françaises en 2012 (67)(Figure 21).



**Figure 21** : survie des patients présentant une crise rénale avec une tension artérielle normale ou non contrôlée (67).

L'utilisation des IEC a permis une nette réduction de la mortalité en lien avec cette pathologie. Les données du PNDS 2017 recommandant le CAPTOPRIL à doses croissantes, ou les ARA2 en cas de contre-indication. La dialyse doit être rapidement envisagée en cas de non amélioration de la fonction rénale, voire la transplantation rénale, après un recul minimal de 2 ans de dialyse. Les cas de récurrence sont rares, survenant dans moins de 5% des cas (69).

#### 1.7.7. Atteinte digestive

Elle passe par l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons ainsi que par les mesures diététiques (fractionnement des repas, éviction des aliments gras, d'alcool, tabac, etc...). L'indication d'une prise

au long terme d'IPP doit être discutée en raison d'effets secondaires de type ostéoporose (121), de colite à *Clostridium difficile* (70), d'insuffisance rénale chronique (122), ou encore de risque démentiel (123)... En cas de symptômes persistants, on peut y associer des antihistaminiques de type H2. Le BACLOFENE peut aussi s'avérer efficace en inhibant la relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage, diminuant ainsi le reflux gastro-œsophagien, mais son utilisation n'est à ce jour pas validée dans la sclérodermie systémique. L'endoscopie interventionnelle y trouve aussi sa place dans la prise en charge d'œsophage de Barrett ou dysphagie (71).

En cas de gastroparésie, il est possible de recourir à l'ERYTHROMYCINE ou des prokinétiques qui accélèrent la vidange gastrique. En cas d'échec médicamenteux maximal, l'électrostimulation gastrique avec pose d'un dispositif de type pacemaker peut être envisagée (124). Des dispositifs de rééducation par biofeedback périnéal ou d'électrostimulation sacrée sont eux utilisés en cas d'incontinence anale. Les preuves restent toutefois insuffisantes pour recommander ces techniques (125).

Dans le cadre de « l'estomac pastèque », le traitement consiste en une photocoagulation des ectasies gastriques au laser Yag ou au plasma Argon, associée à une supplémentation martiale. Dans les cas sévères, une gastrectomie peut être effectuée en dernier recours (72).

#### 1.7.8. Atteinte musculo-squelettique

##### 1.7.8.1. *Calcinoses*

Le traitement médical du syndrome de Raynaud participe à la prévention de la formation de calcinoses. Les inhibiteurs calciques et plus particulièrement le DILTIAZEM réduirait la cristallisation des dépôts calciques et sont utilisés en première intention dans le traitement et la prévention de calcinoses (126). La COLCHICINE, en raison de ses propriétés anti-inflammatoires, est proposée en traitement de seconde intention à la dose d'1 mg/jour. L'utilisation de biphosphonates pourrait aussi s'avérer utile en limitant la résorption osseuse. Ces traitements sont controversés dans certaines études (127,128).

De façon anecdotique, ont été utilisés la WARFARINE, la MINOCYCLINE, l'hydroxyde d'aluminium (48) ou encore le RITUXIMAB (129), les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, les anti TNF, etc... (130).

Enfin, on peut recourir à l'administration d'immunoglobulines intraveineuses, surtout en cas de myopathies surajoutée. Les immunoglobulines, de par leur propriétés anti-inflammatoires, permettent un meilleur contrôle de l'activité de la maladie, une amélioration du score cutané, une épargne cortisonique mais également une régression des calcinose (131).

Les traitements interventionnels reposent eux, sur le laser au dioxyde de carbone, la lithotritie extracorporelle et l'exérèse chirurgicale. Ils sont indiqués dans les calcinose douloureuses ou de taille importante. Le laser au dioxyde de carbone permet de remodeler le cartilage, favorise la formation de tissu de granulation et permet la vaporisation des dépôts calcifiés (132).

#### 1.7.8.2. *Myopathies*

Concernant l'atteinte musculaire, les myopathies compliquées obtiennent une bonne réponse aux corticostéroïdes bien que leur utilisation doit rester prudente en raison du risque de crise rénale sclérodermique. Il est possible de recourir aux immunoglobulines par voie intraveineuse en cas de cortico-dépendance ou cortico-résistance ainsi qu'en cas de contre-indication à une corticothérapie. Dans les cas de myopathie plus discrète, la guérison est souvent spontanée (82).

#### 1.7.9. Transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques

La transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques est un traitement réservé aux patients jeunes avec une sclérodermie systémique cutanée diffuse, rapidement progressive, considérés à haut risque de défaillance d'organe et de mortalité. Les cellules souches sont stimulées et mobilisées grâce au CYCLOPHOSPHAMIDE associé à un facteur de croissance granulocytaire. Les

cellules hématopoïétiques sont ensuite récupérées par aphérèse, et stockées dans de l'azote liquide. Une fois récoltées, les lymphocytes T et B autoréactifs sont éliminés par de fortes doses de CYCLOPHOSPHAMIDE. Après conditionnement, les cellules hématopoïétiques sont décongelées et réinjectées au patient afin de raccourcir le délai d'aplasie. La survie à 3 ans post-transplantation est de 80% (133). La mortalité précoce liée au traitement est plus importante, avec des complications principalement infectieuses. On note également des complications néoplasiques et un risque de développer d'autres pathologies auto-immunes secondairement à la transplantation (134) : anémies et thrombopénies auto-immunes, hémophilie acquise, SAPL, thyroïdites, myasthénie, sarcoïdose, polyarthrite rhumatoïde, vascularite, rhumatisme psoriasique... Ce traitement améliore la morbi-mortalité à long terme comparé à un traitement par CYCLOPHOSPHAMIDE. Il existe une amélioration du score de Rodnan modifié dans les deux groupes, avec une nette amélioration dans le groupe de patients transplantés. La CVF est améliorée, sans différence significative concernant le DLCO (113,135).

#### 1.7.10. Lésions bucco-dentaires

Les soins dentaires quotidiens sont plus difficiles en raison de la sclérodactylie, du phénomène de Raynaud ou d'éventuelles arthralgies. Afin de pallier aux difficultés digitales, l'usage d'une brosse à dent électrique est préconisé, possédant souvent un manche plus large, donc plus facile à prendre en main lorsque les troubles de la préhension s'aggravent à mesure que la maladie progresse. De plus, la tête de la brosse à dent est plus petite qu'une brosse à dent manuelle, permettant un meilleur accès aux dents lointaines. Le recours à une brosse à dent ergonomique permet d'entretenir une hygiène bucco-dentaire satisfaisante. On trouve ainsi des brosses à dents à tête courbée, des brosses à dents dont le manche est élargi et antidérapant (fixation d'une boule en caoutchouc, poignée de bicyclette...), des brosses à dents à manche allongé... (136).

Les soins locaux tels que bains de bouche sans alcool, une gouttière de protection nocturne afin de protéger l'émail dentaire de l'érosion des dents postérieures de l'acidité d'un reflux gastro-

œsophagien, et l'utilisation d'un dentifrice avec un bon apport fluoré permet de consolider l'émail dentaire et de concourir à la bonne hygiène dentaire.

La prise en charge d'une xérostomie doit passer par la recherche d'une cause iatrogène, telle que la prise d'antidépresseur. Le traitement repose sur une bonne hydratation, les chewing-gums, les bonbons acidulés sans sucre ou encore les sprays buccaux. En cas d'échec, des médicaments sialogogues ou de la salive artificielle sont utilisés, mais leur efficacité reste modérée. Le traitement des candidoses buccales repose sur les bains de bouche et solutions buvables antifongiques.

Il est conseillé de consulter son chirurgien-dentiste une à deux fois par an à titre de consultation de dépistage et traitement des caries, détartrage, soins dentaires complexes à type d'extraction dentaire, mise en place d'implant ou de prothèse... Les séances doivent être courtes et espacées, de préférence le matin, avec éventuellement une prémédication sédatrice, car souvent éprouvantes pour les patients. L'orthopantomogramme permet d'établir un bilan carieux précoce. Les patients traités par immunosuppresseurs et/ou corticothérapie doivent recevoir une antibioprophylaxie avant de recevoir les soins dentaires en raison d'un risque infectieux augmenté. L'anesthésie locale se réalisera avec une solution non adrénalinée, en raison de l'hypovascularisation. De même, la chirurgie muco-gingivale est contre-indiquée. Les soins dentaires classiques avec utilisation de résine, amalgame ou couronne sont possibles. Les AVK peuvent être maintenus, avec contrôle de l'INR le jour de l'intervention et sous couvert d'une hémostase locale efficace (137).

La réhabilitation prothétique peut être de réalisation difficile compte-tenu de la limitation d'ouverture buccale et des douleurs rencontrées par les patients. Toutefois, elle n'est pas impossible en s'armant de patience, en s'adaptant à chaque patient, avec par exemple la réalisation d'empreintes et de moulages sur plusieurs consultations ou encore la réalisation de prothèses pliables et sectionnables pour faciliter l'insertion dans la cavité buccale (137,138).

La pose d'implants chirurgicaux est possible dans la partie antérieure des arcades maxillaires et mandibulaires. Elle améliore le confort ainsi que l'esthétique du patient, et permet de stabiliser les

prothèses. Concernant la partie postérieure, il s'agit d'une décision au cas par cas, en tenant compte des risques liés à la chirurgie, de l'évolution de la maladie et du syndrome sec. Les implants peuvent être contre-indiqués chez les patients atteints d'une fibrose gingivale sévère (137).

Les inhibiteurs calciques sont pourvoyeurs d'hyperplasie gingivale pour laquelle une gingivectomie peut être proposée.

Concernant la résorption osseuse, il n'existe pas de traitement à ce jour.

## 1.8. Facteurs pronostiques

Le sexe masculin est un facteur pronostique en raison d'atteintes viscérales plus sévères. La majorité des décès directement imputables à la sclérodémie sont les complications d'une fibrose pulmonaire, l'hypertension pulmonaire et les atteintes cardiaques. On retient comme causes de décès non reliées à la sclérodémie les pathologies infectieuses, les néoplasies ou les événements cardiovasculaires. Les facteurs de risque de mortalité indépendants incluent la protéinurie, l'hypertension artérielle pulmonaire à l'échographie cardiaque, un trouble ventilatoire restrictif, une dyspnée ou diminution du DLCO, un âge élevé d'apparition du phénomène de Raynaud et une augmentation du score de Rodnan modifié (2).

## 2. Positionnement de l'étude

Aucune étude des manifestations dentaires et ORL des patients sclérodermiques suivis aux Hôpitaux Civils de Colmar n'était disponible. Nous avons donc décidé de ce travail, afin d'étudier cette cohorte, et de permettre d'identifier les patients éventuellement éligibles à d'autres études, qu'elles soient industrielles ou universitaires, à l'instar de la cohorte SclerOral du CHU de Strasbourg.

### 3. Matériel et méthodes

Une déclaration auprès de la CNIL a été effectuée, suivant la Méthodologie de Référence MR-003.

Après avoir interrogé le PMSI des Hôpitaux Civils de Colmar, 122 patients avec le code « sclérodémie » ont été identifiés. 67 patients furent exclus de l'étude (28 patients décédés, 6 dossiers indisponibles, 30 patients sans critères de sclérodémie systémique, 3 patients suivis en rhumatologie dont le diagnostic de sclérodémie systémique n'était finalement pas retenu).

Les patients furent contactés par voie téléphonique afin de répondre à un questionnaire (Annexe 1) (139) sur une période de six mois, s'étalant de novembre 2018 à avril 2019. À l'issue de l'interrogatoire, une ordonnance pour la réalisation d'un orthopantomogramme, le questionnaire d'évaluation MHISS (Annexe 2) et le questionnaire de qualité de vie bucco-dentaire OHIP-20 (Annexe 3) leur sont parvenus par voie postale. Les coordonnées du service dentaire des Hôpitaux Civils de Colmar (Dr ROMBOURG) leur ont également été communiquées avec une fiche d'information concernant la consultation dentaire et son déroulement. Le jour de la consultation, chaque patient est venu en possession de son cliché dentaire, du questionnaire de qualité de vie buccodentaire et le score MHISS. Le chirurgien-dentiste a procédé à un examen buccodentaire simple, non invasif (Annexe 4)(139).

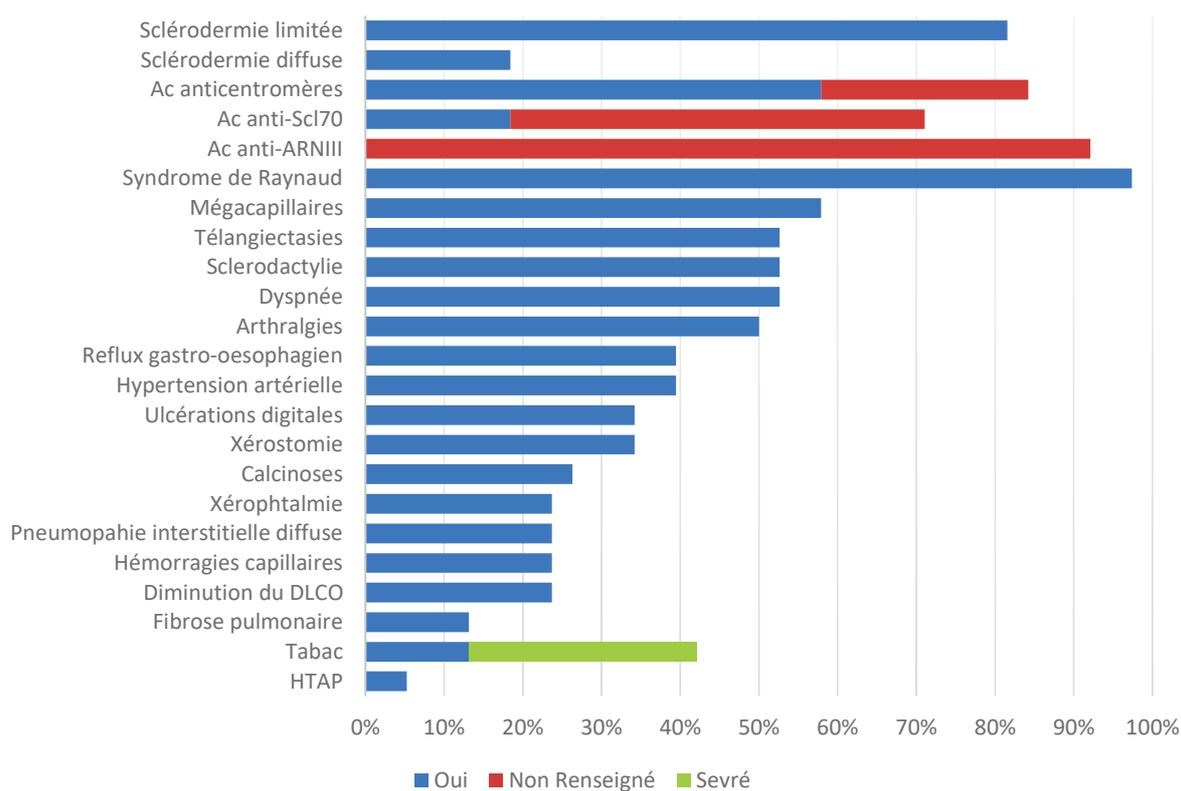
Parmi les 55 patients retenus, 36 patients ont répondu favorablement au questionnaire téléphonique, 1 patient a refusé, 2 patients ont souhaité que le questionnaire téléphonique leur soit parvenu par voie postale en raison de troubles de l'audition. Les coordonnées téléphoniques de 6 patients étaient soit manquantes, erronées ou non mises à jour. 10 patients n'ont pu être contacté au cours des six mois de l'étude malgré plusieurs tentatives à des heures et jours différents. 16 patients ont finalement été inclus et se sont rendus à la consultation dentaire afin de compléter l'étude.

## 4. Résultats

### 4.1. Population étudiée

38 patients furent inclus. Le sex ratio était de 9 hommes pour 29 femmes. 17 patients étaient âgés de moins de 60 ans (44,7%) et 21 patients de plus de 60 ans (55.3%), pour une moyenne d'âge de 60,21 ans. La population source comportait majoritairement des patients atteints d'une sclérodémie systémique limitée (82%). La moyenne du score de Rodnan de l'ensemble des patients était de 10,25/51.

Les principaux symptômes et complications présentés par les patients sont résumés dans le tableau 2 ci-dessous.



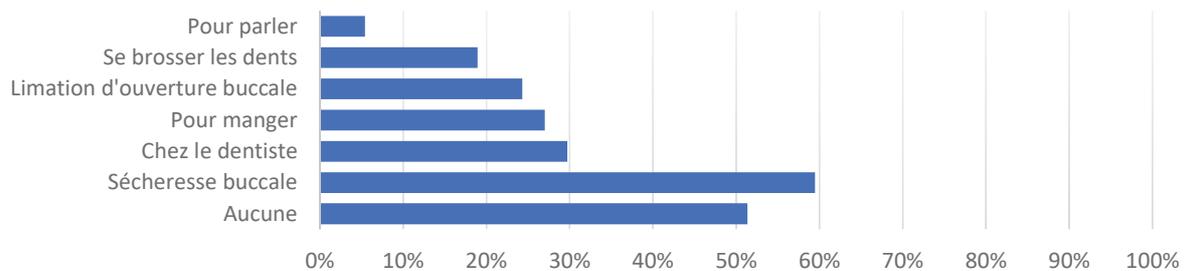
**Tableau 2** : caractéristiques de la population source.

## 4.2. Analyse descriptive

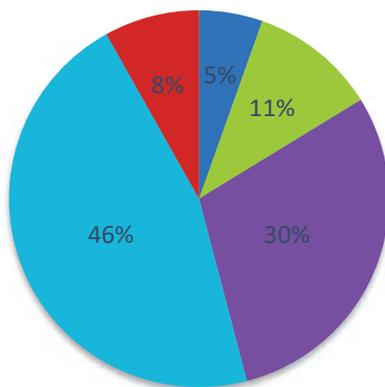
### 4.2.1. Questionnaire téléphonique

Au décours du questionnaire téléphonique réalisé auprès de 37 patients, la sécheresse buccale fut mentionnée par 59% des patients (Tableau 3). Près d'un tiers (30%) des patients interrogés déclaraient souffrir d'une sécheresse buccale invalidante. Près de la moitié des patients a recours à une consommation d'eau constante au cours de la journée afin de maintenir l'hydratation des muqueuses de la bouche. Près d'un tiers favorise la stimulation salivaire par l'usage de chewing-gum ou de bonbons. En moindre proportion, les patients bénéficient de prescriptions médicales pour des traitements médicamenteux ou en spray buccal. Il est à noter que près d'un patient sur dix ne bénéficie d'aucun traitement pour lutter contre cette sécheresse buccale (Tableau 4).

Une limitation d'ouverture buccale est ressentie par 24% des patients interrogés (Tableau 3), mais force est de constater que dans plus de la moitié des cas (60%), aucun traitement n'est mis en œuvre pour lutter contre, au mieux les patients pratiquent des exercices d'assouplissement chez le kinésithérapeute ou encore de la rééducation auprès d'un orthophoniste (Tableau 5).

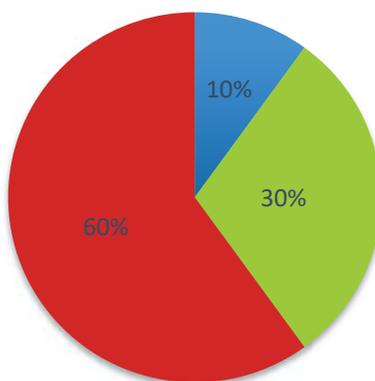


**Tableau 3** : difficultés rencontrées par les patients.



■ Spray ■ Médicaments ■ Chewing-gum ■ Eau ■ Aucun

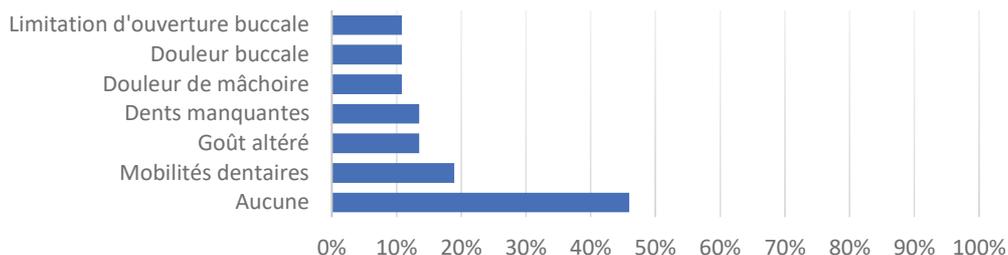
**Tableau 4** : traitement contre la sécheresse buccale.



■ Orthophoniste ■ Assouplissements ■ Aucun

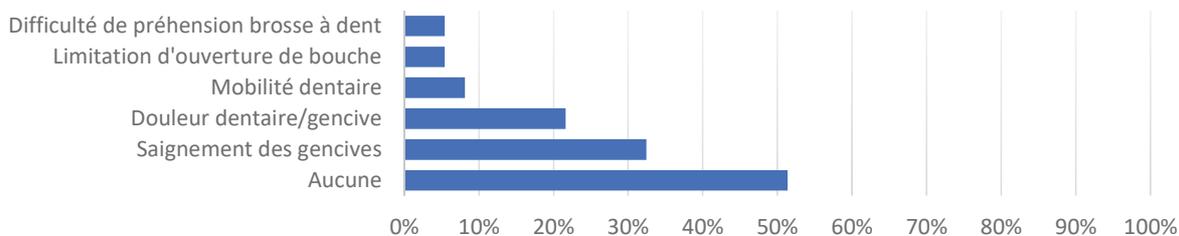
**Tableau 5** : traitement contre la limitation d'ouverture buccale.

À cela s'ajoute des difficultés lors de la prise alimentaire chez un peu plus d'un quart des patients (Tableau 3). L'alimentation s'en trouve perturbée en raison de mobilités dentaires/dents manquantes, d'une perception altérée du goût des aliments mais aussi de douleurs de la cavité buccale ainsi que de la mâchoire (Tableau 6).

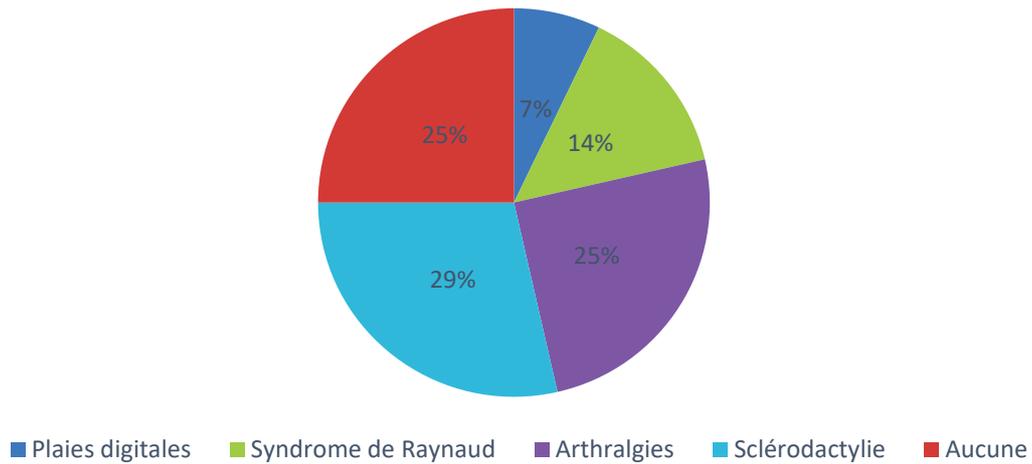


**Tableau 6 : difficultés liées à l'alimentation.**

Par ailleurs, l'hygiène bucco-dentaire peut être compromise et devient une difficulté chez près d'un patient sclérodermique sur cinq (Tableau 3), avec notamment des saignements des gencives lors du brossage de dents chez un tiers des patients ainsi que des douleurs dentaires/gingivales (Tableau 7). Le port de la brosse à dent (manuelle chez trois quart des patients, électrique chez un quart de ces derniers) est aussi rendu plus difficile principalement en raison de difficultés de préhension en rapport à la sclérodactylie, la présence d'arthralgies ou encore par le déclenchement d'un phénomène de Raynaud (Tableau 8). Seuls deux patients parmi ceux interrogés possédaient une brosse à dent ergonomique.



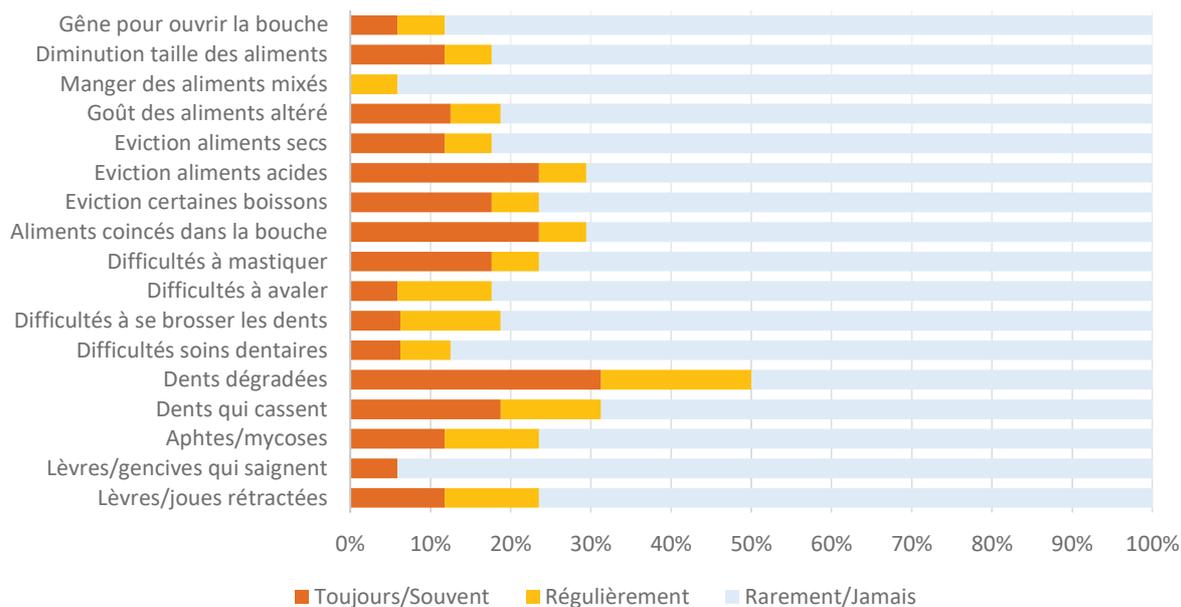
**Tableau 7 : difficultés rencontrées lors du brossage de dents.**



***Tableau 8 : difficultés de préhension de la brosse à dents.***

#### 4.2.2. Score MHISS

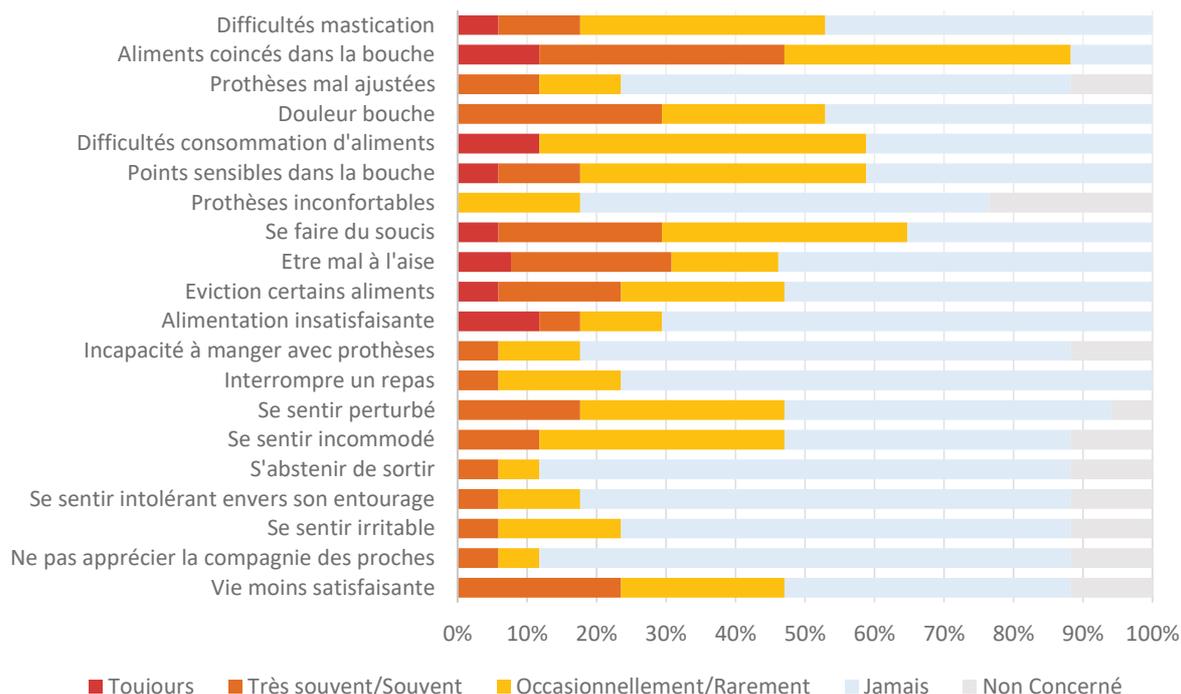
Parmi les 17 patients ayant complété l’auto-questionnaire, ceux-ci rapportent une modification de leurs habitudes alimentaires en rapport avec leur maladie, avec notamment l’éviction de certains aliments, la nécessité de les couper ou même de les mixer. Les aliments restent régulièrement coincés dans la bouche à cause d’une sécheresse buccale et peuvent être difficiles à avaler d’autant plus qu’il existe fréquemment des troubles de la mastication, rendue compliquée en raison d’une dégradation de l’état buccodentaire chez 50% des patients. Par ailleurs, la prise alimentaire s’avère régulièrement douloureuse chez ces patients. (Tableaux 9 et 10).



**Tableau 9 : score MHISS.**

#### 4.2.3. Score OHIP-20

La qualité de la prise alimentaire au cours d'un repas a un impact direct sur la qualité de vie avec notamment une qualité de vie globale ressentie comme moins satisfaisante. Les patients rapportent être inquiets devant la dégradation de leur état buccodentaire et les difficultés à s'alimenter. Ils se sentent régulièrement incommodés ou perturbés au cours d'un repas et cela peut s'en ressentir auprès de l'entourage (Tableau 10).



**Tableau 10** : score OHIP-20.

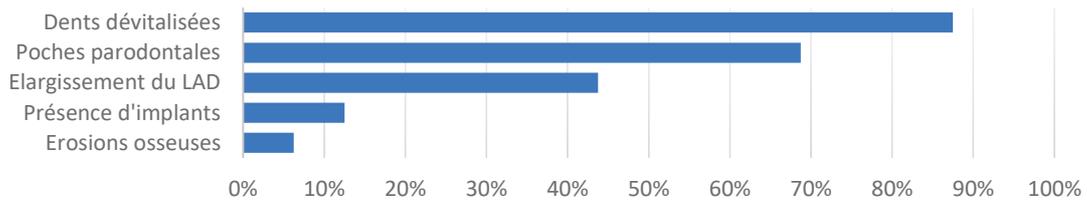
#### 4.2.4. Examen buccodentaire

30% des patients interrogés éprouvent des difficultés chez le dentiste. 83% des patients se brossent les dents deux ou trois fois par jour, 14% des patients une fois par jour. Un patient (3%) a déclaré ne pas se brosser les dents systématiquement chaque jour. Des difficultés pour se brosser les dents sont rencontrées chez près d'un patient sur cinq. 17% des patients consultent leur dentiste régulièrement à raison de deux fois par an, 58% une fois par an et 25% moins d'une fois par an.

56% des patients interrogés avaient consulté leur dentiste il y a moins d'un an, 33% d'entre eux entre 1 et 2 ans, et 11% il y a plus de 2 ans.

#### 4.2.4.1. Examen radiologique

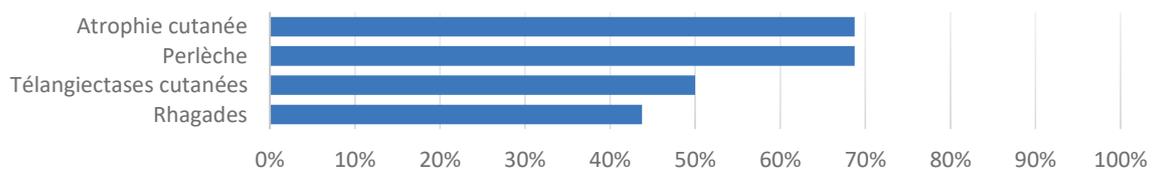
Les orthopantomogrammes mettent en évidence la présence de dents dévitalisées chez 88% d'entre eux. On retrouve fréquemment des poches parodontales visibles (69%) ainsi qu'un élargissement du ligament alvéolo-dentaire (44%). Des érosions osseuses furent retrouvées chez un seul patient (Tableau 11).



**Tableau 11** : examen radiologique.

#### 4.2.4.2. Examen exo-buccal

L'examen exo-buccal réalisé par le chirurgien-dentiste de notre établissement met en évidence une atrophie cutanée ainsi qu'une perlèche chez 69% des patients. On note aussi des télangiectasies cutanées chez la moitié des patients et des rhagades dans 44% des cas (Tableau 12).

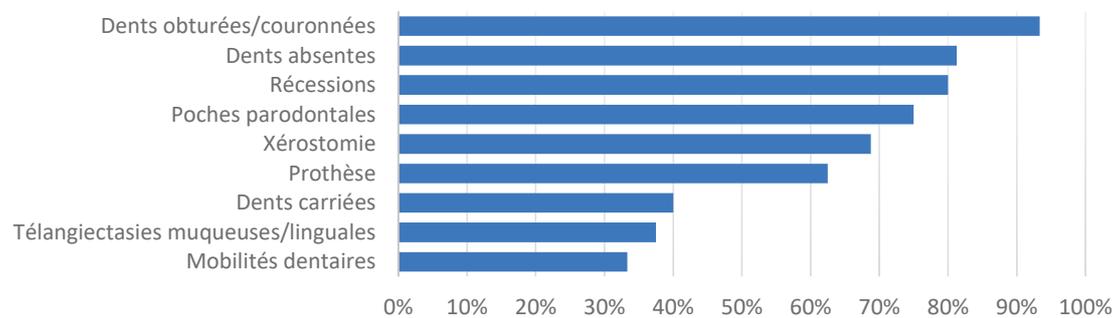


**Tableau 12** : examen exobuccal.

#### 4.2.4.3. Examen endo-buccal.

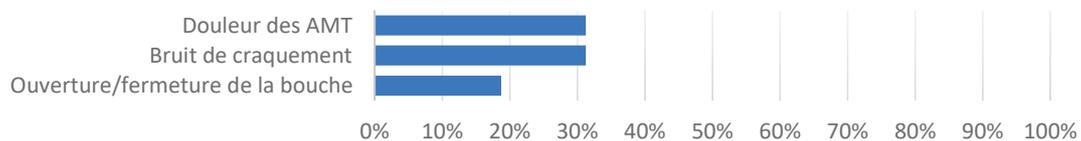
63% des patients examinés portent des prothèses dentaires. Près de l'ensemble des patients (93%) avaient des dents obturées ou couronnées et 81% d'entre eux présentaient des dents manquantes.

Des récessions dentaires (80%), des poches parodontales (75%) ainsi qu'une xérostomie (69%) furent constatées chez ces patients. Il existe des mobilités dentaires chez un tiers des patients (Tableau 13). La distance inter-incisive moyenne chez ces patients est de 42.54mm pour une norme de  $47 \pm 7$  mm. Un patient sur deux (50%) présentait une limitation d'ouverture buccale, définie par une distance inter-incisives  $\leq 40$ mm. Par ailleurs, on peut noter que l'indice de plaque est en moyenne à 2.19, et l'indice gingival en moyenne à 1.94. La présence de tartre était retrouvée chez plus de la moitié des patients (60%). Aucun d'entre eux ne présentait de mycose buccale le jour de l'examen.



**Tableau 13 :** examen endobuccal.

Par ailleurs, les patients rapportent dans près d'un tiers des cas des douleurs au niveau des articulations temporo-mandibulaires ainsi que des notions de craquement avec des difficultés dans les mouvements d'ouverture et fermeture de bouche dans 19% des cas (Tableau 14).



**Tableau 14 :** troubles des articulations temporo-mandibulaires.

## 5. Discussion

Notre étude, est relativement concordante avec une étude précédente française de 2006 (75). Les atteintes buccodentaires et cutanées péri-buccales sont invalidantes, et nécessitent qu'elles soient considérées au premier plan par les cliniciens en charge de patients sclérodermiques, au même titre que la détection de l'HTAP ou bien l'atteinte cutanée digitale.

Nous avons ainsi mis en évidence que ces atteintes sont fréquentes à très fréquentes : dents manquantes (81%), récessions (80%), poches parodontales (75%), xérostomie (69%), atrophie cutanée (69%), perlèche (69%), limitation d'ouverture buccale (50%), élargissement du ligament alvéolo-dentaire (44%), mobilités dentaires (31%), douleurs des articulations temporo-mandibulaires (31%). Ces atteintes sont responsables de difficultés au cours d'une prise alimentaire. Les patients sont fréquemment contraints de modifier leurs habitudes alimentaires en évitant certains aliments qu'ils soient sucrés, acides ou secs par exemple. Ils peuvent être amenés à couper voire mixer les aliments et boire davantage d'eau, les aliments pouvant facilement se retrouver coincés dans la bouche en raison de la xérostomie. Les aliments peuvent également être plus difficiles à mastiquer en cas de dents manquantes, cassées ou mobiles. Des mycoses buccales peuvent survenir devant la modification de la flore buccodentaire, altérant notamment la perception du goût des aliments, mais nous n'avons pas eu de cas dans notre étude.

Plusieurs résultats amènent à discussion :

- La limitation d'ouverture buccale est ressentie par un quart des patients mais bien présente chez la moitié d'entre eux de façon objective lors de la mesure de la distance inter-incisive au pied à coulisse. Dans plus de la moitié des cas, il n'y a pas de traitement initié pour lutter contre la limitation d'ouverture de bouche, malgré des exercices quotidiens de kinésithérapie à visée d'assouplissements et d'étirements décrits dans la littérature (140). Une consultation dédiée aux patients sclérodermiques pourrait facilement voir le jour en collaboration avec le service dentaire et de rééducation des Hôpitaux Civils de Colmar.

- Le traitement de la xérostomie est aussi fondamental, car elle existe chez 69% de notre effectif. Ce symptôme est relativement bien pris en charge par les cliniciens, car seul 8% de l'effectif n'utilise aucun traitement. Nous n'avons pas documenté les raisons de cette absence de traitement, et il pourrait être intéressant d'en connaître les raisons, afin de prévenir les caries, la fragilisation de l'émail dentaire, la survenue de mycose ou encore d'infections buccodentaires. En complément de cette donnée, il conviendrait de réaliser une recherche de syndrome de Gougerot-Sjögren associé (141) que nous n'avons pas pu réaliser pour le moment. La détection d'un tel syndrome permettrait de repérer des atteintes plus spécifiques du syndrome de Gougerot-Sjögren et qui peuvent concourir à majorer les lésions dentaires de la sclérodémie systémique.
- Les atteintes endobuccales concernent plus fréquemment le ligament alvéolo-dentaire ou les poches parodontales, bien moins l'atteinte osseuse des branches mandibulaires. Cette donnée osseuse est importante à documenter en premier lieu, car un certain nombre de patients seront exposés à l'ostéoporose (tant post-ménopausique que cortisonée) et ainsi aux biphosphonates. Connaître la lésion au début de la prise en charge (par un OTP ou un cone-beam) avant d'imputer un effet médicamenteux des biphosphonates nous semble ainsi important.

L'altération de l'état buccodentaire est source de préoccupations et d'inquiétudes pour les patients sclérodermiques. Les douleurs buccodentaires sont génératrices d'inconfort et d'irritabilité au cours des repas, moment important de socialisation au sein de notre société. L'alimentation peut ainsi être qualifiée d'insatisfaisante, majorant le risque de dénutrition et d'impact négatif sur la qualité de vie, et le rapport au corps des patients présentant parfois des transformations visibles du visage et des mains, parties particulièrement visibles de notre organisme.

Notre étude présente plusieurs limites. Le faible nombre de participants confère à cette étude une faible puissance. Cela pouvait être attendu sachant que la sclérodémie systémique est une maladie

rare. Il n'existe pas de cas contrôle qu'il s'agisse d'une population saine, de la population générale ou encore d'une cohorte issue d'une autre connectivité afin de faire une étude comparative. Il existe par ailleurs un biais de sélection. En effet, les patients ayant complété l'étude ont montré un certain intérêt et une satisfaction à être pris en charge. Nombreux sont les patients ayant refusé la consultation dentaire, par peur de changement de praticien mais surtout car ces derniers s'estimaient en bonne santé buccodentaire et ne jugeaient pas utile de faire partie de l'étude. Il est aussi à noter que certaines données furent manquantes, certains questionnaires étant mal remplis par les patients.

Nous envisageons à partir de ce travail, de discuter d'une part, d'une consultation systématique dans notre service de chirurgie dentaire avec réalisation d'un OTP de référence et d'autre part d'une consultation de rééducation fonctionnelle « cutanée » à visée faciale. Nous espérons poursuivre nos travaux chez les patients sclérodermiques déjà étudiés, notamment en évaluant la dilatation œsophagienne pour en prévenir les complications, tant dentaires que pulmonaires, à partir de données scannographiques thoraciques.

## 6. Conclusion

Les manifestations bucco-dentaires chez les patients atteints de sclérodémie systémiques sont fréquentes et sous-estimées de par les patients mais aussi des professionnels de santé. Souvent mises au deuxième plan après les atteintes d'organes, elles sont responsables d'un handicap fonctionnel majeur, rendant notamment difficile la prise alimentaire, conduisant parfois à l'isolement social. Les complications comme la xérostomie sont pour la plupart faciles à déceler avec un interrogatoire bien conduit et rapportées par les patients comme pouvant être invalidantes.

Notre étude met en évidence ces complications et suggère qu'une prise en charge pluridisciplinaire et globale doit être réalisée dès le diagnostic de sclérodémie porté, en collaboration entre le médecin

traitant, le dentiste, le médecin interniste, le chirurgien maxillo-facial, l'ergothérapeute et le kinésithérapeute.

Une meilleure sensibilisation des différents acteurs de santé doit pouvoir se mettre en place avec notamment l'intégration d'un chirurgien-dentiste ou maxillo-facial référent dans le parcours de soin du patient dès lors du diagnostic de la pathologie. Des actions préventives précoces sont à initier pour améliorer le confort du patient mais aussi pérenniser les actions de santé bucco-dentaires d'une pathologie aussi invalidante.

VU

Strasbourg, le 30.10.19

Le président du Jury de Thèse

**Professeur Thierry MARTIN**

Centre National de Référence Maladies Auto-immunes  
et Syndromes Rares/Immunologie Clinique et

Médecine Interne

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG

Nouvel Hôpital Civil

Tél. : 03 69 55 05 21 - Fax : 03 69 55 18 35

N° RPPS : 10002425816

VU et approuvé

Strasbourg, le 19 NOV. 2019

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



## 7. Annexes

### Annexe 1 : questionnaire téléphonique.

Date : \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

#### ❖ Généralités

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_ Date de naissance : \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

Sexe : F / M

Adresse :  
\_\_\_\_\_

#### ❖ Bouche et articulations temporo-mandibulaires :

Resentez-vous une limitation de l'ouverture de votre bouche ? :  oui  non

Rencontrez-vous des difficultés ? :

- Pour parler :  oui  non
- Pour manger :  oui  non
- Pour se brosser les dents :  oui  non
- Chez le dentiste :  oui  non
- Aucune difficulté

Avez-vous essayé des traitements pour contrer cette limitation ? :

- Exercices d'assouplissement :  oui  non
- Rééducation par kinésithérapie :  oui  non
- Orthophoniste :  oui  non
- Ostéopathe :  oui  non
- Chirurgie :  oui  non
- Traitement laser :  oui  non
- Aucun traitement

Avez-vous un appareil dentaire ?  oui  non

Si oui, le supportez-vous ?  oui  non

#### ❖ Sécheresse buccale :

Avez-vous la bouche sèche ? :  oui  non

Utilisez-vous des moyens pour lutter contre cette sécheresse ? :

- Médicaments :  oui  non (préciser : \_\_\_\_\_)
- Spray buccal :  oui  non (préciser : \_\_\_\_\_)
- Eau :  oui  non
- Chewing-gum :  oui  non
- Aucun moyen

#### ❖ Alimentation

Éprouvez-vous des difficultés à vous alimenter parce que :

- Votre mâchoire est douloureuse :  oui  non

- L'ouverture de la bouche est limitée :  oui  non
- Votre bouche est douloureuse :  oui  non
- Il manque des dents :  oui  non
- Mobilités dentaires :  oui  non
- Le goût des aliments est altéré :  oui  non
- Aucune difficulté

#### ❖ **Hygiène buccodentaire**

Vous brossez-vous les dents tous les jours ? :

non  oui, une fois  oui, deux ou trois fois

Éprouvez-vous des difficultés à vous brosser les dents parce que :

- Douleurs dents ou gencives :  oui  non
- Gencives qui saignent :  oui  non
- Mobilités dentaires :  oui  non
- Limitation d'ouverture de bouche :  oui  non
- Difficultés pour porter la brosse à dent jusqu'à la bouche :  oui  non

Avez-vous des difficultés à tenir une brosse à dent classique dans votre main ? :  oui  non

- Déclenchement du phénomène de Raynaud :  oui  non
- Perte de souplesse des doigts, difficultés de préhension :  oui  non
- Douleurs en rapport avec des plaies digitales :  oui  non
- Douleurs articulaires :  oui  non
- Amputation :  oui  non

Savez-vous que des brosses à dents ergonomiques pour une meilleure prise en main existent ? :

oui  non

En possédez-vous une ?  oui  non

Vous l'a-t-on déjà proposée ?  oui  non

Quel type de brosse à dent utilisez-vous ?  brosse à dent manuelle  brosse à dent électrique

Avez-vous besoin d'une tierce personne pour vous brosser les dents ?  oui  non

#### ❖ **Soins dentaires**

Quand avez-vous pour la dernière fois votre dentiste ?

moins de 6 mois  entre 6 mois et 1 an  entre 1 et 2 ans  plus de 2 ans

En moyenne, combien de fois par an consultez-vous votre dentiste ? :

deux fois par an  une fois par an  moins d'une fois par an

Au niveau bucco-dentaire, quel est le symptôme le plus invalidant pour vous ?

---

**Annexe 2** : score MHISS.

**MOUTH HANDICAP IN SYSTEMIC SCLEROSIS**

Votre maladie, comme vous le savez, peut atteindre le visage et la bouche. Ces questions sont destinées à évaluer à quel point l'atteinte de votre visage et de votre bouche retentit sur votre vie quotidienne.

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

	Jamais	Rarement	Régulièrement	Souvent	Toujours
Je suis gêné(e) pour ouvrir la bouche	0	1	2	3	4
J'ai été obligé(e) de diminuer la taille des aliments	0	1	2	3	4
Je suis obligé(e) de manger des aliments mixés	0	1	2	3	4
Ma perception du goût des aliments s'est altérée	0	1	2	3	4
Je dois éviter les aliments secs	0	1	2	3	4
Je dois éviter les aliments acides	0	1	2	3	4
Je dois éviter certaines boissons (gazeuses, alcoolisées, acides)	0	1	2	3	4
Les aliments restent plus souvent coincés dans la bouche	0	1	2	3	4
J'ai des difficultés à mastiquer	0	1	2	3	4
J'ai des difficultés à avaler	0	1	2	3	4
J'ai des difficultés à me brosser les dents	0	1	2	3	4
Mon dentiste a des difficultés à effectuer les soins	0	1	2	3	4
L'état de mes dents s'est dégradé	0	1	2	3	4
J'ai les dents qui cassent	0	1	2	3	4
J'ai souvent des aphtes et/ou des mycoses	0	1	2	3	4
Mes lèvres et mes gencives saignent	0	1	2	3	4
Mes lèvres et/ou mes joues sont rétractées	0	1	2	3	4

**Annexe 3** : questionnaire de qualité de vie bucco-dentaire.

**SCORE OHIP-20**

Ce questionnaire vise à évaluer combien votre condition buccale a affecté votre vie quotidienne au cours du dernier mois. À chacune des questions suivantes, cochez la case qui correspond le mieux à votre sentiment.

Au cours du dernier mois :

		Toujours	Très souvent	Souvent	Occasion- nellement	Rarement	Jamais
1	Avez-vous éprouvé de la difficulté à mastiquer des aliments à cause de problèmes dus à votre dentition, à l'état de votre bouche ou à vos prothèses ?						
2	Les aliments sont-ils restés coincés entre vos dents ou dans vos prothèses ?						
3	Avez-vous eu l'impression que vos prothèses étaient mal ajustées ?						
4	Avez-vous eu de la douleur au niveau de la bouche ?						
5	Avez-vous éprouvé de la difficulté à consommer certains types d'aliments à cause de problèmes dus à votre dentition, à l'état de votre bouche ou à vos prothèses ?						
6	Avez-vous remarqué des points sensibles dans votre bouche ?						
7	Vos prothèses ont-elles été inconfortables ?						
8	Vous êtes-vous fait du souci à cause de problèmes buccaux ?						
9	Vous êtes-vous senti(e) mal à l'aise à cause de problèmes dus à votre dentition, à l'état de votre bouche ou à vos prothèses ?						
10	Avez-vous évité de consommer certains types d'aliments à cause de problèmes dus à votre dentition, à l'état de votre bouche ou à vos prothèses ?						
11	Votre alimentation vous a-t-elle semblé insatisfaisante à cause de problèmes dus à votre dentition, à l'état de votre bouche ou à vos prothèses ?						
12	Avez-vous été incapable de manger avec vos prothèses à cause de problèmes avec celles-ci ?						

13	Avez-vous dû interrompre un repas à cause de problèmes dus à votre dentition, à l'état de votre bouche ou à vos prothèses ?						
14	Avez-vous été perturbé à cause de problèmes dus à votre dentition, à l'état de votre bouche ou à vos prothèses ?						
15	Avez-vous été légèrement incommodé(e) à cause de problèmes dus à votre dentition, à l'état de votre bouche ou à vos prothèses ?						
16	Vous êtes-vous abstenu(e) de sortir à cause de problèmes dus à votre dentition, à l'état de votre bouche ou à vos prothèses ?						
17	Vous êtes-vous senti(e) plus intolérant(e) envers votre famille ou votre conjoint(e) à cause de problèmes dus à votre dentition, à l'état de votre bouche ou à vos prothèses ?						
18	Avez-vous été irritable au milieu d'un groupe à cause de problèmes dus à votre dentition, à l'état de votre bouche ou à vos prothèses ?						
19	Avez-vous été incapable d'apprécier la compagnie des autres à cause de problèmes dus à votre dentition, à l'état de votre bouche ou à vos prothèses ?						
20	Avez-vous pensé que la vie était généralement moins satisfaisante à cause de problèmes dus à votre dentition, à l'état de votre bouche ou à vos prothèses ?						

**Annexe 4** : examen buccodentaire.

**Examen buccodentaire**

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

❖ **Examen radiologique (orthopantomogramme) :**

- Présence d'implants : oui / non
- Présence de dents dévitalisées : oui / non
- Présence de poches parodontales : oui / non
- Érosion osseuse : oui / non
- Élargissement du ligament alvéolo-dentaire : oui / non

❖ **Examen exobuccal :**

- Atrophie cutanée : oui / non
- Télangiectasies cutanées : oui / non
- Rhagades : oui / non
- Perlèche : oui / non

❖ **Examen endobuccal :**

- Distance inter incisives avec pied à coulisse : ..... mm (norme :  $47 \pm 7$  mm)
- Limitation d'ouverture buccale : oui / non
- Nombre de dents cariées : .....
- Nombre de dents absentes : .....
- Nombre de dents obturées ou couronnées : .....
- Présence d'appareil prothétique : oui / non

Indice de plaque : .....

1. Pas de plaque visible à l'œil nu
2. Plaque détectable à la sonde
3. Plaque modérée visible à l'œil nu
4. Plaque abondante dans les espaces interdentaires

Indice gingival : .....

1. Gencive saine, pas de saignement
2. Légère inflammation, couleur et texture différentes
3. Inflammation modérée, saignement au sondage
4. Inflammation sévère, ulcération, saignement spontané

Tartre : un peu / beaucoup / non

- Nombre de poches parodontales visibles : .....
- Nombre de récessions : .....
- Nombre de mobilités dentaires : .....
- Xérostomie : oui / non
- Télangiectasies muqueuses ou linguales : oui / non
- Mycose buccale : oui / non

❖ **Articulation temporo-mandibulaire** : le patient rapporte :

- Des bruits à type de craquement : oui / non
- Des douleurs des ATM : oui / non
- Anomalies lors des mouvements d'ouverture/fermeture la de bouche, à la mastication : oui / non

## 8. Acronymes et abréviations

ACR : American College of Rheumatology  
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien  
APRIL : AProlifération-Inducing Ligand CD256  
ARA-2 : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2  
ARN : Acide Rinonucléique  
AVK : Anti-Vitamine K  
BAFF : B-cell Activating Factor of the TNF Family  
BANK1 : B cell scaffold protein with Ankyrin repeats 1  
BCMA : B-Cell Maturation Antigen  
BCR : B Cell Receptor  
BLyS : B-Lymphocyte Stimulator  
CMV : Cytomégalovirus  
CPFE : Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema  
CVF : Capacité Vitale Forcée  
DAD : Dommages Alvéolaires Diffus  
DLCO : Diffusion Libre Monoxyde de Carbone  
EFR : Exploration Fonctionnelles Respiratoires  
EULAR : European League Against Rheumatism  
EVA : Echelle Visuelle Analogique  
FcγRIIB : type IIB inhibitory Fc receptor  
FoxP3 : Forkhead box P3  
HLA : Human Leucocyte Antigen  
HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire  
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion  
IL : Interleukine  
INR : International Normalized Ratio  
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons  
IRF5 : Interferon Regulatory Factor 5  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
LAD : Ligament Alvéolo-Dentaire  
LTrég : Lymphocyte T régulateur

MHISS : Mouth Handicap In Systemic Sclerosis

NK : Natural Killer

NYHA : New York Heart Association

OHIP-49 : Oral Health Impact Profile-49

OP : Organizing pneumonia

OTP : Orthopantomogramme

PAPm : Pression Artérielle Pulmonaire moyenne

PAPo : Pression Artérielle Pulmonaire Occluse

PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse

PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PNDS : Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins

QoL : Quality of Life

RGO : reflux gastro-œsophagien

SAPL : Syndrome des Anticorps Anti-Phospholipides

SF-36 : Short Form 36

sHAQ : Scleroderma Health Assessment Questionnaire

SHP-1 : Src homology region 2 domain-containing phosphatase-1

STAT4 : Signal Transducer and Activator of Transcription protein 4

TACI : Transmembrane Activator and CAML [calcium-modulator and cyclophilin-ligand]-Interactor

TGF- $\beta$  : Transforming Growth Factor  $\beta$

TLR : Toll Like Receptor

TNF : Tumor Necrosis Factor

TNFSF4 : TNF Superfamily Member 4

LTrég : Lymphocyte T régulateur

UIP : Usual Interstitial Pneumonia

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

## 9. Bibliographie

1. Furue M, Mitoma C, Mitoma H, Tsuji G, Chiba T, Nakahara T, et al. Pathogenesis of systemic sclerosis-current concept and emerging treatments. *Immunol Res.* 2017;65(4):790-7.
2. Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmun Rev.* mai 2016;15(5):417-26.
3. Chiffлот H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* févr 2008;37(4):223-35.
4. Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* juill 2003;48(7):1956-63.
5. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillemin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatol Oxf Engl.* sept 2004;43(9):1129-37.
6. El Adssi H, Cirstea D, Virion J-M, Guillemin F, de Korwin J-D. Estimating the prevalence of systemic sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method. *Semin Arthritis Rheum.* avr 2013;42(5):530-8.
7. Meyer A, Chiffлот H, Chatelus E, Kleinmann J-F, Ronde-Ousteau C, Klein D, et al. Brief Report: Spatial Heterogeneity of Systemic Sclerosis in France: High Prevalence in the Northeast Region. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* juill 2016;68(7):1731-7.
8. Murdaca G, Contatore M, Gulli R, Mandich P, Puppo F. Genetic factors and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* mai 2016;15(5):427-32.
9. Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:509-37.
10. Dieudé P, Wipff J, Guedj M, Ruiz B, Melchers I, Hachulla E, et al. BANK1 is a genetic risk factor for diffuse cutaneous systemic sclerosis and has additive effects with IRF5 and STAT4. *Arthritis Rheum.* nov 2009;60(11):3447-54.
11. Martin J-E, Assassi S, Diaz-Gallo L-M, Broen JC, Simeon CP, Castellvi I, et al. A systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus pan-meta-GWAS reveals new shared susceptibility loci. *Hum Mol Genet.* 1 oct 2013;22(19):4021-9.
12. Marie I, Gehanno J-F, Bubenheim M, Duval-Modeste A-B, Joly P, Dominique S, et al. Systemic sclerosis and exposure to heavy metals: A case control study of 100 patients and 300 controls. *Autoimmun Rev.* mars 2017;16(3):223-30.
13. Lavigne C, Moisan S, Beucher A-B, Sivova N, Rucay P. Sclérodémie systémique cutanée limitée liée à une exposition professionnelle à la silice chez un viticulteur. [/data/revues/02488663/00290053/08010473/](#) [Internet]. 27 nov 2008 [cité 27 nov 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/192190>
14. Alaya Z, Kalboussi H, Osman W, Naouar N, Zeglaoui H, Bouajina E. Sclérodémie systémique associée à l'exposition à la silice survenant après une exposition professionnelle à la soudure à

l'arc. Pan Afr Med J [Internet]. 4 oct 2016 [cité 2 oct 2018];25. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5324153/>

15. Chakrabarti S, Pan K. Erasmus Syndrome in a 42-Year-Old Male: A Rare Case Report. *J Clin Diagn Res JCDR*. mai 2015;9(5):OD01-3.
16. Liu T, De Los Santos FG, Phan SH. The Bleomycin Model of Pulmonary Fibrosis. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2017;1627:27-42.
17. Marangoni RG, Varga J, Tourtellotte WG. Animal models of scleroderma: recent progress. *Curr Opin Rheumatol*. nov 2016;28(6):561-70.
18. Sonnylal S, Denton CP, Zheng B, Keene DR, He R, Adams HP, et al. Postnatal induction of transforming growth factor beta signaling in fibroblasts of mice recapitulates clinical, histologic, and biochemical features of scleroderma. *Arthritis Rheum*. janv 2007;56(1):334-44.
19. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Front Immunol*. 2015;6:272.
20. Kahaleh B. The microvascular endothelium in scleroderma. *Rheumatol Oxf Engl*. oct 2008;47 Suppl 5:v14-15.
21. James JA, Neas BR, Moser KL, Hall T, Bruner GR, Sestak AL, et al. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis Rheum*. mai 2001;44(5):1122-6.
22. Gilliet M, Cao W, Liu Y-J. Plasmacytoid dendritic cells: sensing nucleic acids in viral infection and autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol*. août 2008;8(8):594-606.
23. Abraham DJ, Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends Immunol*. nov 2005;26(11):587-95.
24. Mostmans Y, Cutolo M, Giddelo C, Decuman S, Melsens K, Declercq H, et al. The role of endothelial cells in the vasculopathy of systemic sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev*. août 2017;16(8):774-86.
25. Abraham D, Distler O. How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2007;9 Suppl 2:S2.
26. Martínez-Godínez MA, Cruz-Domínguez MP, Jara LJ, Domínguez-López A, Jarillo-Luna RA, Vera-Lastra O, et al. Expression of NLRP3 inflammasome, cytokines and vascular mediators in the skin of systemic sclerosis patients. *Isr Med Assoc J IMAJ*. janv 2015;17(1):5-10.
27. Ugor E, Simon D, Almanzar G, Pap R, Najbauer J, Németh P, et al. Increased proportions of functionally impaired regulatory T cell subsets in systemic sclerosis. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2017;184:54-62.
28. Lasithiotaki I, Giannarakis I, Tsitoura E, Samara KD, Margaritopoulos GA, Choulaki C, et al. NLRP3 inflammasome expression in idiopathic pulmonary fibrosis and rheumatoid lung. *Eur Respir J*. mars 2016;47(3):910-8.
29. Artlett CM. The IL-1 family of cytokines. Do they have a role in scleroderma fibrosis? *Immunol Lett*. mars 2018;195:30-7.

30. Siloși I, Boldeanu MV, Cojocaru M, Biciușcă V, Pădureanu V, Bogdan M, et al. The Relationship of Cytokines IL-13 and IL-17 with Autoantibodies Profile in Early Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res* [Internet]. 2016 [cité 22 juill 2019];2016. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4989068/>
31. Pesenacker AM, Bending D, Ursu S, Wu Q, Nistala K, Wedderburn LR. CD161 defines the subset of FoxP3+ T cells capable of producing proinflammatory cytokines. *Blood*. 4 avr 2013;121(14):2647-58.
32. Yoshizaki A. B lymphocytes in systemic sclerosis: Abnormalities and therapeutic targets. *J Dermatol*. janv 2016;43(1):39-45.
33. Sakkas LI, Bogdanos DP. Systemic sclerosis: New evidence re-enforces the role of B cells. *Autoimmun Rev*. févr 2016;15(2):155-61.
34. Hartung H-P, Kieseier BC. Atacicept: targeting B cells in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. juill 2010;3(4):205-16.
35. Thiebaut M, Launay D, Rivière S, Mahévas T, Bellakhal S, Hachulla E, et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev*. juin 2018;17(6):582-7.
36. Gordon JK, Martyanov V, Franks JM, Bernstein EJ, Szymonifka J, Magro C, et al. Belimumab for the Treatment of Early Diffuse Systemic Sclerosis: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Pilot Trial. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2018;70(2):308-16.
37. Tan FK, Zhou X, Mayes MD, Gourh P, Guo X, Marcum C, et al. Signatures of differentially regulated interferon gene expression and vasculotrophism in the peripheral blood cells of systemic sclerosis patients. *Rheumatology*. 1 juin 2006;45(6):694-702.
38. pubmeddev, al BZ et. The interferon type I signature is present in systemic sclerosis before overt fibrosis and might contribute to its pathogenesis through high BAFF g... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371289>
39. García-Martín A, Garrido-Rodríguez M, Navarrete C, Caprioglio D, Palomares B, DeMesa J, et al. Cannabinoid derivatives acting as dual PPAR $\gamma$ /CB2 agonists as therapeutic agents for systemic sclerosis. *Biochem Pharmacol*. mai 2019;163:321-34.
40. Garcia-Gonzalez E, Galeazzi M, Selvi E. Can Cannabinoids Modulate Fibrotic Progression in Systemic Sclerosis? *Isr Med Assoc J IMAJ*. avr 2016;18(3-4):156-8.
41. García-Martín A, Garrido-Rodríguez M, Navarrete C, Del Río C, Bellido ML, Appendino G, et al. EHP-101, an oral formulation of the cannabidiol aminoquinone VCE-004.8, alleviates bleomycin-induced skin and lung fibrosis. *Biochem Pharmacol*. 2018;157:304-13.
42. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. nov 2013;72(11):1747-55.
43. Araújo FC, Camargo CZ, Kayser C. Validation of the ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in patients with early scleroderma. *Rheumatol Int*. nov 2017;37(11):1825-33.

44. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* avr 2011;40(2):78-83.
45. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum.* févr 2000;43(2):444-51.
46. Simeón-Aznar CP, Tolosa-Vilella C, Gabarró-Juliá L, Campillo-Grau M, Guillén Del Castillo A, Fonollosa-Plá V, et al. Systemic sclerosis sine scleroderma and limited cutaneous systemic sclerosis: similarities and differences. *Clin Exp Rheumatol.* déc 2014;32(6 Suppl 86):S-33-40.
47. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med.* 23 mars 1998;158(6):595-600.
48. Sunderkötter C, Riemekasten G. Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl.* oct 2006;45 Suppl 3:iii33-35.
49. Schneeberger D, Tyndall A, Kay J, Søndergaard KH, Carreira PE, Morgiel E, et al. Systemic sclerosis without antinuclear antibodies or Raynaud's phenomenon: a multicentre study in the prospective EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Rheumatol Oxf Engl.* mars 2013;52(3):560-7.
50. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord.* avr 2017;2(1):11-8.
51. Hesselstrand R, Carlestam J, Wildt M, Sandqvist G, Andréasson K. High frequency ultrasound of skin involvement in systemic sclerosis - a follow-up study. *Arthritis Res Ther.* 19 nov 2015;17:329.
52. Yang Y, Qiu L, Wang L, Xiang X, Tang Y, Li H, et al. Quantitative Assessment of Skin Stiffness Using Ultrasound Shear Wave Elastography in Systemic Sclerosis. *Ultrasound Med Biol.* 2019;45(4):902-12.
53. Morales-Cárdenas A, Pérez-Madrid C, Arias L, Ojeda P, Mahecha MP, Rojas-Villarraga A, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* nov 2016;15(11):1094-108.
54. Colaci M, Giuggioli D, Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, Spagnolo P, et al. Lung cancer in scleroderma: results from an Italian rheumatologic center and review of the literature. *Autoimmun Rev.* janv 2013;12(3):374-9.
55. Taylor JG, Bolster MB. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia associated with scleroderma and scleroderma spectrum diseases. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* août 2003;9(4):239-45.
56. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 30 sept 2017;26(145).
57. Hachulla E, de Groote P, Gressin V, Sibilia J, Diot E, Carpentier P, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum.* juin 2009;60(6):1831-9.

58. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis.* juill 2014;73(7):1340-9.
59. Salaffi F, Di Carlo M, Carotti M, Fraticelli P, Gabrielli A, Giovagnoni A. Relationship between interstitial lung disease and oesophageal dilatation on chest high-resolution computed tomography in patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Radiol Med (Torino).* sept 2018;123(9):655-63.
60. Zompatori M, Leone MB, Giannotta M, Galiè N, Palazzini M, Reggiani MLB, et al. Pulmonary hypertension and systemic sclerosis: the role of high-resolution computed tomography. *Radiol Med (Torino).* déc 2013;118(8):1360-72.
61. Magda SL, Mincu RI, Mihai CM, Cinteza M, Vinereanu D. Atherosclerosis in Systemic Sclerosis: a Modern Controversy. *Maedica.* sept 2015;10(3):248-56.
62. Perera A, Fertig N, Lucas M, Rodriguez-Reyna TS, Hu P, Steen VD, et al. Clinical subsets, skin thickness progression rate, and serum antibody levels in systemic sclerosis patients with anti-topoisomerase I antibody. *Arthritis Rheum.* août 2007;56(8):2740-6.
63. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol.* 26 sept 2014;6(9):993-1005.
64. Terrier B, Gouya H, Berezne A, Régent A, Cohen P, Guillevin L, et al. Apport de l'IRM cardiaque avec séquences T1 mapping et de diffusion multi-b au cours de la sclérodermie systémique. *Rev Médecine Interne.* 1 juin 2015;36:A49-50.
65. Hachulla A-L, Launay D, Gaxotte V, Lambert M, Morell-Dubois S, Lions C, et al. Évaluation de l'atteinte cardiaque au cours de la sclérodermie systémique par imagerie par résonance magnétique nucléaire: à propos de 50 patients. *Rev Médecine Interne.* 1 juin 2007;28:42.
66. Steen VD. Kidney involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* oct 2014;43(10 Pt 2):e305-314.
67. Guillevin L, Bérezné A, Seror R, Teixeira L, Pourrat J, Mahr A, et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatol Oxf Engl.* mars 2012;51(3):460-7.
68. Batal I, Domsic RT, Shafer A, Medsger TA, Kiss LP, Randhawa P, et al. Renal biopsy findings predicting outcome in scleroderma renal crisis. *Hum Pathol.* mars 2009;40(3):332-40.
69. Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol.* nov 2012;24(6):669-76.
70. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 21 sept 2017;23(35):6500-15.
71. Shreiner AB, Murray C, Denton C, Khanna D. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2016;1(3):247-56.
72. Nagaraja V, McMahan ZH, Getzug T, Khanna D. Management of gastrointestinal involvement in scleroderma. *Curr Treat Options Rheumatol.* 1 mars 2015;1(1):82-105.

73. Jung S, Martin T, Schmittbuhl M, Huck O. The spectrum of orofacial manifestations in systemic sclerosis: a challenging management. *Oral Dis.* mai 2017;23(4):424-39.
74. Hadj Said M, Foletti JM, Graillon N, Guyot L, Chossegros C. Orofacial manifestations of scleroderma. A literature review. *Rev Stomatol Chir Maxillo-Faciale Chir Orale.* nov 2016;117(5):322-6.
75. Vincent C, Agard C, Barbarot S, N'Guyen J-M, Planchon B, Durant C, et al. [Orofacial manifestations of systemic sclerosis: a study of 30 consecutive patients]. *Rev Med Interne.* janv 2009;30(1):5-11.
76. Aliko A, Ciancaglini R, Alushi A, Tafaj A, Ruci D. Temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1 juill 2011;40(7):704-9.
77. Iordache C, Antohe M-E, Chirieac R, Ancuța E, Țănculescu O, Ancuța C. Volumetric Cone Beam Computed Tomography for the Assessment of Oral Manifestations in Systemic Sclerosis: Data from an EUSTAR Cohort. *J Clin Med.* 4 oct 2019;8(10).
78. Rout PG, Hamburger J, Potts AJ. Orofacial radiological manifestations of systemic sclerosis. *Dentomaxillofacial Radiol.* 1 sept 1996;25(4):193-6.
79. Burchfield C, Vorrasi J. Maxillofacial Implications of Scleroderma and Systemic Sclerosis: A Case Report and Literature Review. *J Oral Maxillofac Surg.* 1 juin 2019;77(6):1203-8.
80. Gonzales TS, Coleman GC. Periodontal manifestations of collagen vascular disorders. *Periodontol 2000.* 1999;21(1):94-105.
81. Scardina GA, Pizzigatti ME, Messina P. Periodontal microcirculatory abnormalities in patients with systemic sclerosis. *J Periodontol.* nov 2005;76(11):1991-5.
82. Ranque B, Authier F-J, Berezne A, Guillevin L, Mouthon L. Systemic sclerosis-associated myopathy. *Ann N Y Acad Sci.* juin 2007;1108:268-82.
83. Thietart S, Louati K, Gatifosse M, Sornay-Rendu E, Gaigneux E, Lemeunier L, et al. Overview of osteo-articular involvement in systemic sclerosis: Specific risk factors, clinico-sonographic evaluation, and comparison with healthy women from the French OFELY cohort. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 1 août 2018;32(4):591-604.
84. Launay D, Baubet T, Cottencin O, Bérezné A, Zéphir H, Morell-Dubois S, et al. Atteintes neuropsychiatriques au cours de la sclérodémie systémique. [/data/revues/07554982/v39i5/S0755498209004795/ \[Internet\].](https://www.em-consulte.com/en/article/251789) 17 mai 2010 [cité 20 oct 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/251789>
85. Somani A, Kar SK, Parida JR. Depression in systemic sclerosis: Review of the neuro-immunologic link and pharmacological management. *Med J Dr Patil Univ.* 5 janv 2016;9(3):294.
86. Goldenberg DL. The interface of pain and mood disturbances in the rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* août 2010;40(1):15-31.
87. Mura G, Bhat KM, Pisano A, Licci G, Carta M. Psychiatric symptoms and quality of life in systemic sclerosis. *Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH.* 2012;8:30-5.

88. Fiori G, Galluccio F, Braschi F, Amanzi L, Miniati I, Conforti ML, et al. Vitamin E gel reduces time of healing of digital ulcers in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. juin 2009;27(3 Suppl 54):51-4.
89. Ennis H, Anderson ME, Wilkinson J, Herrick AL. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev*. 30 janv 2014;(1):CD002069.
90. Hachulla E, Launay D, Hatron P-Y. [Iloprost for the treatment of systemic sclerosis]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. mai 2008;37(5 Pt 2):831-9.
91. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000953.
92. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, Howell K, Blann A, Welsh KI, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatol Oxf Engl*. sept 2001;40(9):1038-43.
93. Herrick AL. Evidence-based management of Raynaud's phenomenon. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. déc 2017;9(12):317-29.
94. Ladak K, Pope JE. A review of the effects of statins in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(6):698-705.
95. Motegi S, Yamada K, Toki S, Uchiyama A, Kubota Y, Nakamura T, et al. Beneficial effect of botulinum toxin A on Raynaud's phenomenon in Japanese patients with systemic sclerosis: A prospective, case series study. *J Dermatol*. janv 2016;43(1):56-62.
96. Guillaume-Jugnot P, Daumas A, Magalon J, Sautereau N, Veran J, Magalon G, et al. State of the art. Autologous fat graft and adipose tissue-derived stromal vascular fraction injection for hand therapy in systemic sclerosis patients. *Curr Res Transl Med*. mars 2016;64(1):35-42.
97. Momeni A, Sorice SC, Valenzuela A, Fiorentino DF, Chung L, Chang J. Surgical treatment of systemic sclerosis--is it justified to offer peripheral sympathectomy earlier in the disease process? *Microsurgery*. sept 2015;35(6):441-6.
98. Poole JL. Musculoskeletal rehabilitation in the person with scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. mars 2010;22(2):205-12.
99. Gregory WJ, Wilkinson J, Herrick AL. A randomised controlled trial of wax baths as an additive therapy to hand exercises in patients with systemic sclerosis. *Physiotherapy*. sept 2019;105(3):370-7.
100. Horváth J, Bálint Z, Szép E, Deislinger A, Minier T, Farkas N, et al. Efficacy of intensive hand physical therapy in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. oct 2017;35 Suppl 106(4):159-66.
101. Marie I, Lévesque H, Courtois H. La D-pénicillamine : un traitement dépassé de la sclérodémie systémique ? *Rev Médecine Interne*. 1 déc 1999;20(12):1077-81.
102. Krishna Sumanth M, Sharma VK, Khaitan BK, Kapoor A, Tejasvi T. Evaluation of oral methotrexate in the treatment of systemic sclerosis. *Int J Dermatol*. févr 2007;46(2):218-23.

103. Walker KM, Pope J, participating members of the Scleroderma Clinical Trials Consortium (SCTC), Canadian Scleroderma Research Group (CSRG). Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails--a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum.* août 2012;42(1):42-55.
104. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* juin 2001;44(6):1351-8.
105. Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, Jimenez SA. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol.* juin 2012;39(6):1241-7.
106. Roos N, Poulalhon N, Farge D, Madelaine I, Mauviel A, Verrecchia F. In vitro evidence for a direct antifibrotic role of the immunosuppressive drug mycophenolate mofetil. *J Pharmacol Exp Ther.* mai 2007;321(2):583-9.
107. Morton SJ, Powell RJ. Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatol Oxf Engl.* août 2000;39(8):865-9.
108. Frech TM, Shanmugam VK, Shah AA, Assassi S, Gordon JK, Hant FN, et al. Treatment of early diffuse systemic sclerosis skin disease. *Clin Exp Rheumatol.* avr 2013;31(2 Suppl 76):166-71.
109. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 22 juin 2006;354(25):2655-66.
110. Abhishek A, Yazdani R, Pearce F, Regan M, Lim K, Hubbard R, et al. Outcome of systemic sclerosis associated interstitial lung disease treated with intravenous cyclophosphamide. *Clin Rheumatol.* août 2011;30(8):1099-104.
111. Furst DE, Tseng C-H, Clements PJ, Strange C, Tashkin DP, Roth MD, et al. Adverse events during the Scleroderma Lung Study. *Am J Med.* mai 2011;124(5):459-67.
112. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(9):708-19.
113. Silver KC, Silver RM. Management of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD). *Rheum Dis Clin North Am.* août 2015;41(3):439-57.
114. Khan IY, Singer LG, de Perrot M, Granton JT, Keshavjee S, Chau C, et al. Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. *Respir Med.* déc 2013;107(12):2081-7.
115. Shah RJ, Boin F. Lung Transplantation in Patients With Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* mai 2017;19(5):23.
116. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 1 janv 2016;37(1):67-119.

117. Nikpour M, Stevens W, Proudman SM, Buchbinder R, Prior D, Zochling J, et al. Should patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension be anticoagulated? *Intern Med J.* mai 2013;43(5):599-603.
118. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1 févr 1996;334(5):296-301.
119. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Di Scala L, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017;50(2).
120. Chaisson NF, Hassoun PM. Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest.* oct 2013;144(4):1346-56.
121. Andersen BN, Johansen PB, Abrahamsen B. Proton pump inhibitors and osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* juill 2016;28(4):420-5.
122. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 1 févr 2016;176(2):238-46.
123. Ortiz-Guerrero G, Amador-Muñoz D, Calderón-Ospina CA, López-Fuentes D, Nava Mesa MO. Proton Pump Inhibitors and Dementia: Physiopathological Mechanisms and Clinical Consequences. *Neural Plast.* 2018;2018:5257285.
124. Soffer EE. Gastric Electrical Stimulation for Gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil.* avr 2012;18(2):131-7.
125. Butt SK, Alam A, Cohen R, Krogh K, Buntzen S, Emmanuel A. Lack of effect of sacral nerve stimulation for incontinence in patients with systemic sclerosis. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* oct 2015;17(10):903-7.
126. Valenzuela A, Chung L. Management of Calcinosis Associated with Systemic Sclerosis. *Curr Treat Options Rheumatol.* 1 mars 2016;2(1):85-96.
127. Vayssairat M, Hidouche D, Abdoucheli-Baudot N, Gaitz JP. Clinical significance of subcutaneous calcinosis in patients with systemic sclerosis. Does diltiazem induce its regression? *Ann Rheum Dis.* avr 1998;57(4):252-4.
128. Metzger AL, Singer FR, Bluestone R, Pearson CM. Failure of disodium etidronate in calcinosis due to dermatomyositis and scleroderma. *N Engl J Med.* 12 déc 1974;291(24):1294-6.
129. Dubos M, Ly K, Martel C, Fauchais AL. Is rituximab an effective treatment of refractory calcinosis? *BMJ Case Rep.* 31 mai 2016;2016.
130. Chander S, Gordon P. Soft tissue and subcutaneous calcification in connective tissue diseases. *Curr Opin Rheumatol.* mars 2012;24(2):158-64.
131. Sanges S, Rivière S, Mekinian A, Martin T, Le Quellec A, Chatelus E, et al. Intravenous immunoglobulins in systemic sclerosis: Data from a French nationwide cohort of 46 patients and review of the literature. *Autoimmun Rev.* avr 2017;16(4):377-84.

132. Bottomley WW, Goodfield MJ, Sheehan-Dare RA. Digital calcification in systemic sclerosis: effective treatment with good tissue preservation using the carbon dioxide laser. *Br J Dermatol.* août 1996;135(2):302-4.
133. Walker UA, Saketkoo LA, Distler O. Haematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis. *RMD Open.* 1 juin 2018;4(1):e000533.
134. Daikeler T, Labopin M, Di Gioia M, Abinun M, Alexander T, Miniati I, et al. Secondary autoimmune diseases occurring after HSCT for an autoimmune disease: a retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party. *Blood.* 11 août 2011;118(6):1693-8.
135. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med.* 4 janv 2018;378(1):35-47.
136. Oral and dental aspects of scleroderma [Internet]. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.sruk.co.uk/media/filer\\_public/6c/3b/6c3b2cf0-53a5-412f-baf4-0a9bc47d506b/oral\\_and\\_dental\\_factsheet\\_v2\\_rgb.pdf](https://www.sruk.co.uk/media/filer_public/6c/3b/6c3b2cf0-53a5-412f-baf4-0a9bc47d506b/oral_and_dental_factsheet_v2_rgb.pdf)
137. Alantar A, Cabane J, Hachulla E, Princ G, Ginisty D, Hassin M, et al. Recommendations for the care of oral involvement in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Care Res.* août 2011;63(8):1126-33.
138. Martageix S, Vidal C, Leric S, Bertrand C. Sclérodermie et réhabilitation prothétique : à propos d'un cas. *Actual Odonto-Stomatol.* juill 2016;(277):2.
139. Haulot C. Odontologie et sclérodermie [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nantes; 2012.
140. Maddali-Bongi S, Landi G, Galluccio F, Del Rosso A, Miniati I, Conforti ML, et al. The rehabilitation of facial involvement in systemic sclerosis: efficacy of the combination of connective tissue massage, Kabat's technique and kinesitherapy: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int.* juill 2011;31(7):895-901.
141. Tseng C-C, Yen J-H, Tsai W-C, Ou T-T, Wu C-C, Sung W-Y, et al. Increased incidence of Sjogren's syndrome in systemic sclerosis: A nationwide population study. *Autoimmunity.* 2015;48(7):438-44.



**DECLARATION SUR L'HONNEUR**

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : HEYMONET

Prénom : Samantha

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article 1.335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

À écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.*

Signature originale :

A Strasbourg, le 30/10/2019

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de DES. ou de Thèse.

---

## RÉSUMÉ :

Introduction : la sclérodémie systémique est une maladie auto-immune rare caractérisée par une fibrose tissulaire, une atteinte microcirculatoire et des phénomènes dysimmunitaires. Les atteintes buccodentaires sont à ce jour sous-évaluées. L'objectif de cette étude est de souligner les différentes atteintes buccodentaires rencontrées chez ces patients pour y proposer des améliorations de prise en charge.

Matériel et méthodes : nous avons réalisé une étude descriptive sur la base d'un questionnaire téléphonique initial auprès de 37 patients, suivi de deux questionnaires d'évaluation du retentissement buccodentaire et d'un examen clinique réalisé par un chirurgien-dentiste auprès de 16 patients au total.

Résultats : les atteintes buccodentaires observées chez ces patients sont fréquentes. La xérostomie (69%) et la limitation d'ouverture buccale (50%) sont responsables d'un handicap fonctionnel majeur (prise alimentaire, hygiène buccodentaire, soins dentaires...). Ces atteintes semblent souvent négligées face aux atteintes viscérales de cette maladie.

Discussion : une prise en charge pluridisciplinaire en collaboration avec les différents acteurs de santé (kiné, ergothérapeute, médecin traitant, médecins spécialistes, chirurgien-dentiste...) doit s'intégrer dans le parcours de soins du patient de façon précoce.

---

Rubrique de classement : Médecine Générale

---

## Mots-clés :

Sclérodémie systémique, santé bucco-dentaire, manifestations oro-faciales, odontologie

Systemic sclerosis, scleroderma, oral health, orofacial manifestations, dentistry

---

Président : Professeur MARTIN Thierry

Assesseurs :

Professeur ANDRES Emmanuel

Professeur SCHULTZ Frédéric

Docteur GUFFROY Aurélien

Docteur GUISON Jérôme

Docteur JUNG Sophie

---

Adresse de l'auteur : 1 rue Jacques Preiss, 67600 SELESTAT