



## Sclérodermie systémique : aspects démographique, clinique, sérologique et thérapeutique dans le service de Médecine Interne de l'Hôpital Saint-Louis de paris : à propos de 75 cas.

*Systemic sclerosis: demographic, clinical, serological and therapeutic aspects in the internal medicine at Saint-Louis Hospital in Paris: about 75 cases.*

Binan Y<sup>1,2</sup>, Konan M<sup>1,2</sup>, Acko U<sup>1</sup>, Bita D<sup>1</sup>, Ouattara R<sup>1</sup>, Kpami N<sup>1</sup>, Kamdem Y<sup>1</sup>, Kaba F<sup>1</sup>, Toumin C, Adom H<sup>1</sup>, Toussaint T<sup>1</sup>, Farge D<sup>2</sup>.

1. Département de Médecine Interne et Gériatrie, Centre Hospitalier Universitaire Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire.
2. Unité de Médecine Interne : Maladies Auto-Immunes et Pathologie Vasculaire, Hôpital St-Louis, France.

Auteur correspondant : Pr Allah Yves Omer Binan

### Résumé

**Objectif :** Etudier les caractéristiques démographiques, cliniques, immunologiques et thérapeutiques de la sclérodermie systémique (SSc) à l'Hôpital St Louis de Paris, service de référence dans la prise en charge de la SSc.

**Matériels et Méthodes :** Etude descriptive et observationnelle des patients atteints de la sclérodermie systémique recrutés dans la période 2013 à 2015 selon les critères de l'ACR et de l'EULAR pour la sclérodermie systémique. Les données ont été recueillies sur une fiche comportant les variables sociodémographiques, les signes cliniques, radiologiques, biologiques, immunologiques et le traitement.

**Résultats :** Il y'avait 16 hommes (21.33%) et 59 femmes (78.66%) avec un âge moyen de 49.27 ans. Les patients avaient une sclérodermie systémique diffuse dans 83% des cas et 12% une sclérodermie systémique limitée. Les manifestations cliniques les plus rencontrées sont le phénomène de Raynaud (80%), l'insuffisance cardiaque (52%), les atteintes ostéo-articulaires (38.7%), les ulcérations digitales (37,3%), la pseudo-occlusion intestinale aiguë (8%) et le reflux gastro-œsophagien (4.1%). Les anomalies radio-immunologiques comprenaient la fibrose pulmonaire (50%), la pneumopathie interstitielle (45.7%), les auto-anticorps anti-nucléaires (94.1%) et les anticorps anti-topo-isomérase I (40.8%). 13% des patients avaient une protéinurie des 24 heures au-dessus de la normale. Les corticostéroïdes (49.7%), le Cyclophosphamide (9.3%), le mycophénolate mofétil (6.66%), le méthotrexate (5.32%) et une greffe de cellules souches hématopoïétiques (1.33%) constituaient les traitements de fond des patients.

**Conclusion :** la sclérodermie systémique est une maladie auto-immune pouvant atteindre plusieurs viscères à la fois et son évolution est peu freinée par les thérapeutiques actuelles, elle reste encore redoutable.

**Mots clés :** Sclérodermie Systémique, Atteintes Viscérales, Auto-Anticorps, Traitement.

### Summary

**Objective:** To study the demographic, clinical, immunological and therapeutic characteristics of systemic sclerosis (SSc) at St Louis hospital in Paris, a reference service in the management of SSc.

**Materials and Methods:** Descriptive and observational study of patients with systemic sclerosis recruited in the period 2013 to 2015 according to the criteria of the ACR and EULAR for systemic sclerosis. The data were collected on a card containing sociodemographic variables, clinical signs, radiological, biological, and immunological and treatment.

**Results:** There were 16 men (21.33%) and 59 women (78.66%) with a mean age of 49.27 years. Patients had diffuse systemic sclerosis in 83% of cases and 12% had limited systemic sclerosis. The most common clinical manifestations are Raynaud's phenomenon (80%), heart failure (52%), ostéo-articular involvement (38.7%), digital ulcerations (37.3%), acute intestinal pseudo-occlusion. (8%) and gastroesophageal reflux (4.1%). Radio-immunological abnormalities included pulmonary fibrosis (50%), interstitial lung disease (45.7%), anti-nuclear autoantibodies (94.1%), and anti-topoisomerase I antibodies (40.8%). 13% of patients had proteinuria 24 hours above normal. Corticosteroids (49.7%), cyclophosphamide (9.3%), mycophenolate mofétil (6.66%), methotrexate (5.32%), and hematopoietic stem cell transplantation (1.33%) were the primary treatments for patients.

**Conclusion:** systemic sclerosis is an autoimmune disease that can reach several viscera at a time and its evolution is slowed down by current therapies, it is still terrible disease.

**Key words:** Systemic Sclerosis, Visceral Disorders, Autoantibodies, Treatment.



## Introduction

La sclérodermie systémique (SSc) est une maladie auto-immune ubiquitaire et rare. Son incidence varie de 0.6 à 122/million/an et sa prévalence est de 7 à 489 cas par millions d'habitants, selon la période d'analyse, la région géographique étudiée et la méthode d'analyse utilisée [1]. La sclérodermie est caractérisée par des lésions micro vasculaires et des anomalies du système immunitaire, conduisant à une fibrose de la peau et des organes internes tels que le tractus gastro-intestinal, le cœur, les poumons et les reins [2] ; ainsi les patients qui ont la SSc présentent un ensemble de symptômes spécifiques aux organes atteints.

Le pronostic de cette affection est très variable et elle est associée à une mortalité élevée [3, 4]. Le risque de mortalité chez les patients atteints de SSc est trois à cinq fois supérieur à celui d'une population appariée selon l'âge et le sexe [5, 6]. Cependant Certaines avancées récentes dans la compréhension de la physiopathologie de la SSc ont ouvert des voies thérapeutiques nouvelles pour cette affection dont l'évolution est peu freinée par les médicaments actuels [7].

L'objectif de ce travail était de décrire les caractéristiques démographiques, cliniques, immunologiques et thérapeutiques de la SSc à l'hôpital St Louis de Paris, service de référence dans la prise en charge de la SSc.

## Matériel et méthode :

Il s'agit d'une étude descriptive observationnelle qui s'est déroulée de juin 2013 à novembre 2015 dans le service de médecine interne et pathologie vasculaire de l'hôpital St Louis à Paris. Le service de médecine interne de l'hôpital St Louis est un centre de référence dans la prise en charge des maladies auto-immunes et affections rares. 75 patients ont été recrutés selon les critères de l'ACR et de L'EULAR pour la sclérodermie systémique. Les patients qui ne pouvaient être classés soit en sclérodermie systémique limitée ou en sclérodermie systémique diffuse étaient exclus de l'analyse. Les données ont été recueillies sur une fiche comportant les variables sociodémographiques (origine raciale, l'âge, le sexe), les signes cliniques (cutanés, rhumatologiques, oculaires, ORL, hématologiques, digestifs, respiratoires, rénaux et neurologiques), radiologiques, biologiques, immunologiques et le traitement.

La SSc a été désignée comme étant limitée ou diffuse en fonction de l'étendue de l'atteinte de la

peau selon la méthode décrite par LeRoy et al. La SSc limitée a été définie comme étant une fibrose de peau confinée aux zones des extrémités sous les coudes et au-dessous des genoux. La SSc diffuse était celle impliquant les extrémités proximales ou le tronc sous les clavicules. Tous dossiers médicaux ne respectant pas ces critères ont été exclus de l'étude comme furent les cas de la sclérodermie localisée (Morphée).

La date du diagnostic a été définie comme la date à laquelle la sclérodermie a été mentionnée pour la première fois dans le dossier médical ou la date à laquelle le premier symptôme non associé au syndrome de Raynaud a été notifié dans le dossier médical.

L'atteinte rénale a été définie pour une protéinurie supérieure à 0.3g/24 h.

L'atteinte pulmonaire est appréciée par l'existence d'une pneumopathie interstitielle ou d'une fibrose pulmonaire (définie comme une fibrose sur une tomographie pulmonaire).

L'atteinte gastro-intestinale était notée par l'existence des reflux gastro-œsophagiens ; des œsophagites ; des gastrites ; une incontinence anale ; une malabsorption documentée ou un pseudo occlusion intestinale aigu.

L'atteinte cardiaque a été évaluée en raison de l'existence des signes cliniques d'insuffisance cardiaque documentée à l'échographie doppler cardiaque au cours de l'évolution de cette affection après avoir éliminée toute autre cause pouvant expliquer la cardiopathie.

La recherche des auto-anticorps a également été notifiée comme négative, positive ou non réalisée ; et le titre des anticorps antinucléaires ont été précisés.

L'analyse des données a été faite grâce au logiciel épi info 6.04 Excel et SPSS FOR WINDOWS 20.0

## Résultats

Nous avons recruté 75 patients qui avaient la sclérodermie systémique dont 16 hommes (21.33%) et 59 femmes (78.66%). Le ratio entre femmes et hommes était de 3,68.

La figure 1 montre la répartition des patients selon leur origine géographique. Les caucasiens et les sujets à peau noire d'ascendance africaine étaient les plus représentés respectivement dans une proportion de 40% et de 29.3%.

L'âge moyen des patients était de 49.27 ans avec des extrêmes allant de 22 ans à 82 ans. Les patients avaient une sclérodermie systémique



diffuse dans 83% des cas et 12% une sclérodémie systémique limitée (voir figure 2).

Le tableau I montre les diverses caractéristiques cliniques des patients selon les 2 types de sclérodémie systémique. Les patients dans la grande majorité des cas avaient le syndrome de Raynaud (80%). L'insuffisance cardiaque, la fibrose pulmonaire et la pneumopathie interstitielle étaient retrouvées chez nos patients respectivement dans 52%, 50% et 45.7%. L'atteinte de l'appareil digestif est caractérisée par des fausses diarrhées dans 9.3% des cas, des épisodes de sub-occlusions intestinales dans 8% des cas et 6.7% des patients avaient une incontinence anale.

Les différents auto-anticorps recherchés au cours de l'évolution de cette maladie sont inscrits dans le tableau II.

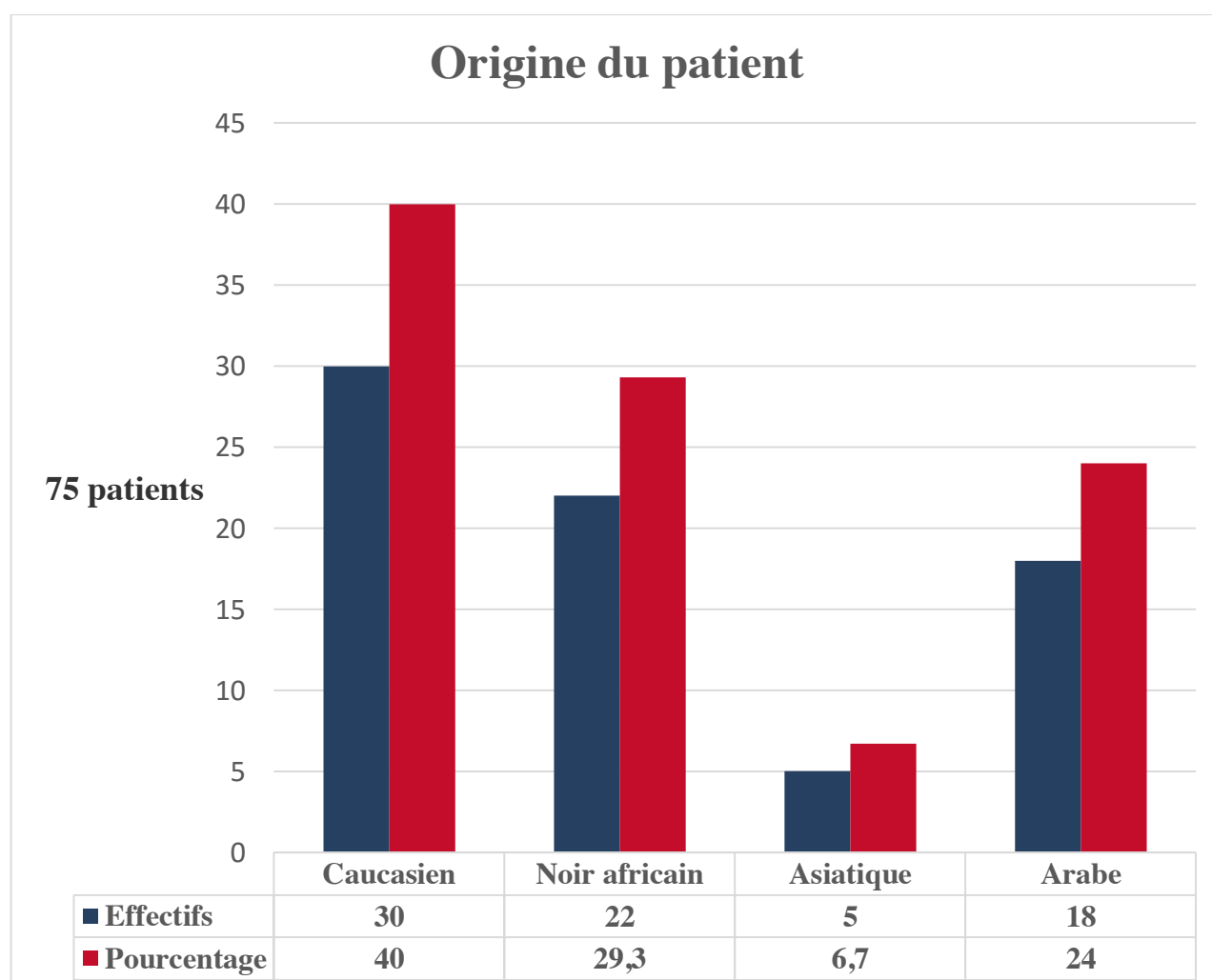
Les patients qui avaient une SSc suivis depuis moins de 5 ans étaient représentés dans 31.5% des

cas d'une part et d'autre part 68.5% étaient suivis depuis plus de 5 ans.

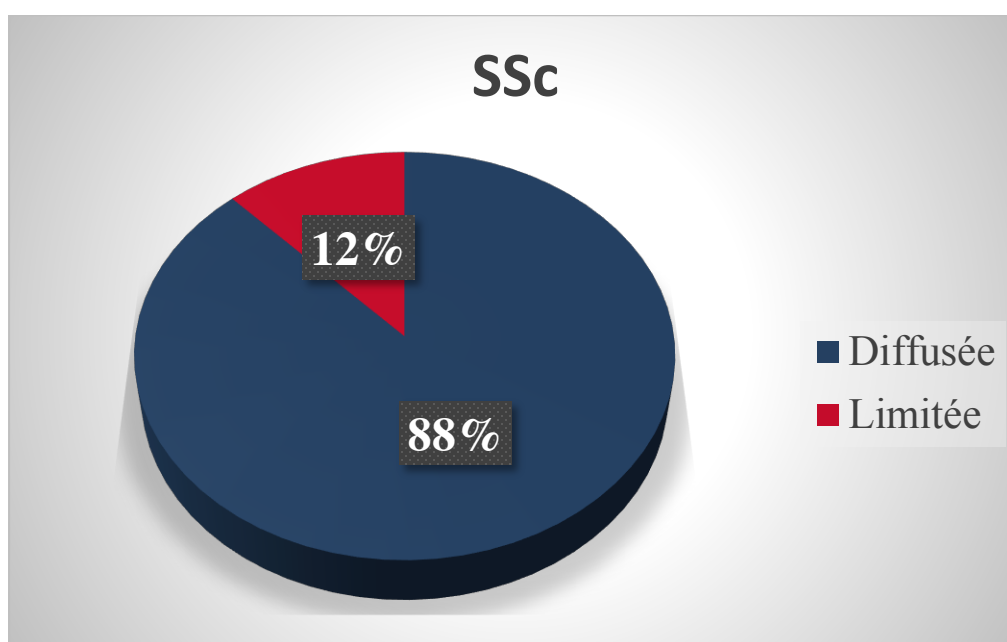
Les différents traitements spécifiques ont été répertoriés dans le tableau III.

Le traitement comprenait des corticostéroïdes et des immunosuppresseurs qui étaient utilisés respectivement dans 49.7% et 21.28% des cas; dans le cadre des atteintes vasculaires périphériques étaient administrés les inhibiteurs calciques (36%), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (61.3%) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (5.3%). Les troubles gastro-intestinaux sont traités le plus souvent par les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H2. Nous avons noté que 1.33% des patients avaient reçu une thérapie faite de greffe auto-génique de cellules souches hématopoïétiques.

L'évolution est marquée par le décès de 13 patients soit 17.3%.



**Figure 1 : répartition de la sclérodémie systémique selon les origines.**



**Figure 2 : les différentes formes de sclérodémie systémique.**

**Tableau I : Les caractéristiques cliniques et paracliniques des patients selon la forme de la sclérodémie systémique.**

Caractéristiques cliniques	Sclérodémie systémique		Total (%)
	Diffuse	limitée	
	Présence (effectif)	Présence (effectif)	
Phénomène de Raynaud	53 soit 70.7 %	7 soit 9.3%	80
Ulcérations digitales	26 soit 34.7%	2 soit 2.7%	37.3
Calcinose	5 soit 6.8%	3 soit 4.1%	11
Insuffisance cardiaque	24 soit 48%	2 soit 4%	52
Reflux gastro œsophagien	3 soit 4.1 %	0	4.1
Episode sub occlusif	6 soit 8%	0	8
Atteintes ostéo-articulaires	11 soit 35.5%	1 soit 3.2%	38.7
Pneumopathie interstitielle diffuse	32 soit 45.7%	0	45.7
Fibrose pulmonaire	32 soit 48.5%	1 soit 1.5%	50
Néphropathie glomérulaire	7 soit 13%	0	13

**Tableau II. Les différents auto-anticorps retrouvés au cours de la maladie**

Les différents auto-anticorps.	Sclérodémie systémique		Total (%)
	Diffusé (présence)	Limité (présence)	
Anticorps Antinucléaire	57 soit 83.8%	7 soit 10.3%	94.1%
Anticorps Anti centromère	3 soit 4.3%	3 soit 4.3%	8.7
Anticorps Anti SCL 70	27 soit 38%	2 soit 2.8%	40.8
Anticorps Anti RNP	4 soit 5.6%	0	5.6
Facteur Rhumatoïde	8 soit 9.1%	2 soit 3%	12.1
ANCA	4 soit 6.2%	0	6.2

**Tableau III : les différents types de traitements institués**

Les différents types de traitements	Sclérodémie systémique		Total (%)
	Diffusé	Limité	
	Présence (effectif)	Présence (effectif)	
Enzyme de conversion	43 soit 57.3%	3 soit 4%	61.3
Inhibiteur de l'ANGIO 2	3 soit 4%	1 soit 1.3%	5.3
Anti calciques	23 soit 30.7%	4 soit 5.3%	36
Prokinétique	13 soit 17.3%	0	17.3
Anti H2	52 soit 69.39%	4 soit 5.3%	74.7
Colchicine	5 soit 6.79%	3 soit 4%	10.7
Prostanoïdes	2 soit 2.7%	0	2.7
Corticostéroïdes	37 soit 49.7%	0	49.7
Cyclophosphamide en bolus intra veineux mensuel	7 soit 9.3%	0	9.3
Mycophénolate mofétil (Cellcept®)	5 soit 6.66%	0	6.66
Méthotrexate	2 soit 2.66%	2 soit 2.66%	5.32
Greffes de cellules souches hématopoïétique	1 soit 1.33%	0	1.33

**Discussion :**

Il faut signaler que le service de médecine interne de l'hôpital St Louis est un centre de référence dans la prise en charge de la SSc. Il reçoit ainsi le plus souvent des patients atteints de SSc dans sa forme grave provenant des quatre coins du monde. Cette étude a permis de constater qu'aucune origine raciale n'est épargnée par la sclérodémie systémique mais les caucasiens restent la population la plus atteinte en région parisienne (caucasien 40% Vs sujet noir d'ascendance africaine 29.3% Vs maghrébin 24% Vs asiatique 6,5%). Les patients sont majoritairement de sexe féminin. En effet, la SSc est 3 à 4 fois plus fréquente chez les femmes avec une incidence maximale entre 45 et 65 ans [8,9]. Ce résultat est conforme au notre avec une incidence maximale entre 42 et 62 ans, l'âge moyen des patients est de 49,27 ans. Nos patients paraissaient plus âgés comparativement aux études faites en Singapour et en Malaisie où l'âge moyen est respectivement de 38,2 ans et 38,8 ans [10,11].

Au-delà des aspects démographiques, les manifestations cliniques de la SSc sont polymorphes ; Les caractéristiques cliniques des patients atteints de SSc à Paris ressemblent beaucoup à celles d'autres pays. Cependant, la sclérodémie systémique diffuse cutanée (dcSSc) reste la forme la plus fréquente dans notre cohorte, 88% des patients avaient une dcSSc et 12% une sclérodémie systémique localisée (lcSSc) soit un rapport lcSSc/dcSSc égal à 0.14. Ce rapport est différent de celui de la plupart des

études qui donnent un ratio compris entre 1.5 et 6 [12, 13, 14]. Le syndrome de Raynaud, l'une des premières manifestations cliniques ressenties par le patient au début de la maladie était retrouvé chez nos patients dans 80% des cas, similaire aux différentes études réalisées dans d'autres parties du monde à l'exception de l'étude rapportée dans la partie Sud de l'Inde où elle était de 28,2% [15]; au Benin et en Afrique au sud du Sahara, le syndrome de Raynaud n'avait pas été observé dû au fait que le climat chaud était noté tout au long de l'année [16,17]. L'ulcération digitale était observée dans 37,3% des cas chez nos malades avec une forte prévalence dans la dcSSc (34,9%) ; ce résultat est proche des études réalisées en Inde (35-58,6%) [15]. La faible incidence de la calcinose retrouvée dans notre étude (11%) est comparable à celle de Pagalavan en Malaisie (11,5%). En général, la calcinose sous-cutanée est observée chez environ 40% des patients atteints de SSc limitée de longue durée mais cette forme clinique passe inaperçue le plus souvent chez le clinicien du fait de sa faible incidence [11].

L'évolution de la SSc est souvent émaillée de complications viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital. L'atteinte gastro-intestinale (GI) est la troisième manifestation la plus fréquente de la SSc après la fibrose cutanée et le phénomène de Raynaud aussi bien dans la forme diffuse (dcSSc) que cutanée limitée (lcSSc) [18]. L'atteinte digestive dans notre étude était de 12.1% dominée par les reflux gastro-œsophagiens, les syndromes sub-occlusifs, les fausses diarrhées et l'incontinence anale. Cette



prévalence est similaire à celle de Steen et Medsger qui retrouvait 8% [19]. Contrairement à notre étude l'œsophage était l'organe le plus fréquemment affecté du tractus gastro-intestinal dans de nombreuses études [18].

Après l'atteinte digestive, la fibrose cutanée et le phénomène de Raynaud, le poumon est actuellement le quatrième organe le plus fréquemment atteint dans la sclérodémie systémique. L'atteinte pulmonaire prend le plus souvent la forme d'une maladie pulmonaire interstitielle ou d'une maladie vasculaire pulmonaire telle que l'hypertension artérielle pulmonaire [20]. La prévalence de l'hypertension artérielle pulmonaire dans la SSc est estimée entre 7% et 27% [21]. La pneumopathie interstitielle est retrouvée dans 45,7% des cas exclusivement dans la dcSSc sur les images de la radiographie pulmonaire. Il en est de même dans l'étude de Philippa Ashmore en Afrique du sud où la forme diffuse (dcSSc) était pourvoyeuse de la pneumopathie interstitielle [22]. La moitié des patients (50%) avaient une fibrose pulmonaire au scanner thoracique dont 1.5% dans lcSSc et 48.5% dans dcSSc. L'utilisation du scanner thoracique pour détecter une pneumopathie interstitielle augmente la prévalence jusqu'à 90% [23]. Ce qui pourrait expliquer la forte prévalence dans notre étude où le scanner thoracique était fréquemment demandé.

L'atteinte cardiovasculaire dans la sclérodémie était souvent méconnue, ce qui rendait difficile l'estimation de la fréquence réelle. Selon la technique de diagnostic utilisée, les études actuelles suggèrent une incidence clinique d'atteinte cardiaque de 15 à 35% chez les patients atteints de sclérodémie systémique [24]. Les diverses maladies cardiovasculaires de la sclérodémie représentent un large éventail d'entités cliniques, allant des formes asymptomatiques à celles associées à une morbidité et une mortalité élevées [25]. L'insuffisance cardiaque était fréquemment rencontrée dans la dcSSc que dans la lcSSc au cours de notre étude 48% Vs 4% soit un total de 52%. Ce résultat est retrouvé dans une étude italienne en 2014 où les auteurs avaient trouvé que 45.7 à 63.9% des patients avaient présenté une insuffisance cardiaque [26] et en Espagne Andreu Fernández et coll. avaient retrouvé l'insuffisance cardiaque chez 44% des patients atteints de sclérodémie systémique [27]. L'atteinte cardiaque dans la sclérodémie systémique est maintenant bien connue dont le degré de gravité

pourrait mettre en jeu le pronostic vital des patients [25] et ce d'autant plus grave si elle est associée à une atteinte rénale. Dans les études d'autopsie, l'incidence de la néphropathie au niveau histopathologie était de 70 à 90% (28) ; alors que Steen et al [29] ont rapporté jusqu'à 32% d'atteintes rénales résultant d'une évaluation clinique de la protéinurie et de la fonction rénale. 13% des patients de notre étude avaient une néphropathie mais sans crise rénale sclérodémique. Dans de récentes études épidémiologiques, la fréquence de la forme la plus grave d'atteinte rénale, la crise rénale sclérodémique, est probablement inférieure à 5% [30, 31].

Le diagnostic de SSc, lorsqu'il est évoqué cliniquement, il est suivi de la recherche des auto-anticorps. Les auto-anticorps anti-nucléaires (AAN) se retrouvent chez environ 90 % des patients atteints de SSc [32]. La positivité des ANN chez nos patients était de 94.1%. Chez les irakiens et les thaïlandais les AAN ont été détectés respectivement dans 67% et 85,6% [33, 34]. Les auto-anticorps spécifiques de la SSc les plus couramment rencontrés sont les anticorps anti-centromère (ACA), anti-topo-isomérase I (ATA) (également appelée Scl 70) et anti-ARN polymérase III (ARA) ; Andrea Low à Singapour [10] a détectée 78,7% d'AAN avec une forte prévalence des anticorps Anti-Scl-70 (35%) et une faible détection des anticorps anti-centromères (12.1%). Ces résultats sont similaires aux nôtres avec 40.8 % d'auto- anticorps anti topo-isomérase I et 8.7% d'auto- anticorps anti centromère. Il y'avait 12,1% des patients qui avaient des facteurs rhumatoïdes et 5.6% des anticorps anti-RNP dans leur sérum. Dans l'étude de Pagalavan en Malaisie [11], il y avait 23% des patients qui avaient des autos anticorps anti-Sm dont sept associaient le LED à la SSc, trois patients avaient une polymyosite et un patient souffrait de polyarthrite rhumatoïde. La SSc s'associe souvent à d'autres maladies du tissu conjonctif tels que le syndrome de Sjögren, les polymyosites, polydermatomyosites, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé etc... Réalisant ainsi le syndrome de chevauchement. Dans notre étude nous avons eu un cas de syndrome de Sjögren, un cas de syndrome de Shullman et une myasthénie survenue après le traitement par la greffe de cellule souche hématopoïétique. Le traitement de la SSc vise 2 grands objectifs : le traitement des manifestations organiques, c'est-à-dire la crise



rénales de la sclérodémie, l'œsophage, le poumon ou le cœur, les ulcérations digitales et le traitement modifiant la maladie par action sur le processus patho-génétique [35]. Les progrès récents en médecine ont considérablement amélioré le traitement des maladies rhumatismales ; Cependant, le traitement de la SSc reste décevant [36]. Le traitement de nos patients était basé sur des corticoïdes, le Cyclophosphamide, le Mycophénolate mofétil (Cellcept®) et le méthotrexate respectivement dans 49,3%, 9,3%, 6,7% et 5,3%. Parmi les patients 0,6% avaient reçu une thérapie faite de greffe auto-génique de cellules souches hématopoïétiques. Le risque de mortalité chez les patients atteints de ScS est trois à cinq fois supérieur à celui d'une population appariée selon l'âge et le sexe [37,38]. Nous avons enregistré le décès de 13 patients soit 17,3% dans notre étude.

### Conclusion

La SSc est une affection rare qui atteint plus fréquemment les femmes que les hommes et sans distinction de race. Les risques de complications viscérales et d'ulcérations digitales peuvent se voir aussi bien dans la forme systémique limitée que dans la forme systémique diffuse de la sclérodémie systémique. Les progrès majeurs de ces dernières années en termes de prise en charge de l'affection par les différents traitements expliquent l'amélioration de la survie des patients. A l'échelon individuel, les choix thérapeutiques doivent être conditionnés par un bilan initial complet et une évaluation de l'évolutivité de la sclérodémie systémique.

**Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.**

### REFERENCES

1. Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2008; 37(4):223-35.
2. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15:202-5.
3. Lee P, Langevitz P, Alderdice CA et al. Mortality in systemic sclerosis (scleroderma) *Q J Med.* 1992; 82(298):139-48.

4. Hesselstrand R, Scheja A, Åkesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:682-6
5. Simeon CP, L. Armadans L, Fonollosa V. and all., Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis *Rheumatology* 2003;42:71-75
6. Bryan C1, Howard Y, Brennan P, Black C, Silman A. Survival following the onset of scleroderma: results from a retrospective inception cohort study of the UK patient population. *Br J Rheumatol.* 1996 Nov; 35(11):1122-6
7. Mouthon L. Systemic sclerosis: from physiopathology to treatment. *La Revue de médecine interne.* 2007; 28S : S266-S272.
8. Medsger Jr., TA Steven VD. Systemic sclerosis (scleroderma): Clinical aspect. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology. Vol 2.* Philadelphia: Williams & Wilkins, 1997; 1433-65.
9. Medsger Jr, TA Steven VD. Classification and prognosis. In: Clements PJ, Furst DE, eds. *Systemic Sclerosis.* Philadelphia: Williams & Wilkins, 1996; 51-64.
10. Andrea Low Hsiu Ling, MRCP, MCI, Teng Gim Gee, MBBS, MCI, Law Weng Giap Disease Characteristics of the Singapore Systemic Sclerosis Cohort. *Proceedings of Singapore. Healthcare Volume 22; Number 1; 2013.*
11. Pagalavan L, MRCP, S G Ong, MRCP Demography, Clinical and Laboratory Features of Systemic Sclerosis in a Malaysian Rheumatology Centre. *Med J Malaysia.* 2007; 62(2):117-21.
12. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr et al. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 196-203.
13. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y et al. Clinical and prognostic association on serum antinuclear antibody in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 75-83.
14. Chandran G, Ahern MJ, Smith M et al. A study of scleroderma in South Australia: prevalence, subset, characteristic and nailfold capillaroscopy. *Aust NZ Med* 1995; 25: 688-94.



15. Sharma, Vinod K; Trilokraj, Tejasvi; Khaitan, Binod K Profile of systemic sclerosis in a tertiary care center in North India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2006; 72(6):416-20.
16. Yedomon HG, Do Ango-Padonou F. La sclérodermie Etude épidémio-clinique de 20 cas *Médecine d'Afrique Noire* : 1991, 38 (7) : 491-496.
17. Krishnamurthy V, Porkodi R, Ramakrishnan S, Rajendran CP, Madhavan R, Achuthan K, et al. Progressive systemic sclerosis in south India. *J Assoc Physicians India.* 1991 Mar;39(3):254-7.
18. Szilvia Szamosi Æ Zolta'n Szekanecz Æ Gabriella Szucs Manifestations gastro-intestinales dans la sclérodermie chez les patients hongrois *Rheumatol Int* 2006 ; 26:1120–1124.
19. Steen VD1, Medsger TA Jr. severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma arthritis & rheumatism 2000; 43(11): 2437–2444.
20. Celebi Sözener Z1, Karabıyıkoglu G, Düzgün N. Evaluation of the functional parameters in scleroderma cases with pulmonary involvement. *Tuberk Toraks.* 2010;58(3):235-41.
21. Callejas-Rubio JL1, Moreno-Escobar E, de la Fuente PM, Pérez LL, Prevalence of exercise pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *J Rheumatol.* 2008; 35(9):1812-6.
22. Ashmore P, Tikly M, Wong M, Ickinger C Maladie pulmonaire interstitielle chez les Sud-Africains atteints de sclérodermie systémique *Rheumatology International* 2018; 38:657–662.
23. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution T versus radiography. *Radiology* 1990; 176(3): 755-9.
24. Kahan A, Coghlan G, Mclaughin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(suppl 3); iii45-8.
25. John L. Parks, Marian H. Taylor, Laura P. Parks, Richard M. Silver Systemic sclerosis and the heart. *Rheum Dis Clin N Am* (2014) 87- 102.
26. Faccini A, Franchini S, Sabbadini MG, Camici PG Cardiac involvement at rest in patients with systemic sclerosis: differences between the limited and the diffuse form of the disease. *G Ital Cardiol (Rome).* 2014; 15(1):44–50.
27. Andreu F-C, Carmen P S-A, Iago P-F, José R-P. Cardiac involvement in systemic sclerosis : differences between clinical subsets and influence on survival *Rheumatol Int* 2017; 37:75–84.
28. Trostle DC, Bedetti CD, Stehen VD, Al-Sabbagh MR, Zee B, Medsger TA Jr Renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis. A case-control autopsy study. *Arthritis Rheum* 1988; 31:393–400.
29. Steen VD, Syzd AS, Johnson PJ, Greenberg A, Medsger TA Jr Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol* 2005; 32(4):649–655.
30. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, Meurer M et al The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology* 2008; 47:1185–1192.
31. Bussone G, Be ´rezne ´ A, Pestre V, Guillevin L, Mouthon L The scleroderma kidney: progress in risk factors, therapy, and prevention. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 12(1):37–43.
32. Mayes MD, Lacey Jr JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, LaingTJ, etal. Prevalence, incidence, survival,and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population.*Arthritis Rheum* 2003;48:2246.
33. Ruangjutipopan S, Kasitanon N, Louthrenoo W, Sukitawut W, Wichainun R. Causes of death and poor survival prognostic factors in Thai patients with systemic sclerosis. *J Med Assoc Thai* 2002;85:1204-9.
34. Al-Adhath RN, Al-Sayed TA. Clinical features of systemic sclerosis. *Saudi Med J* 2001;22:333-6.
35. Clodoveo Ferri; Gabriele Valentini; Franco Cozzi; Marco Sebastiani; Claudio Michelassi Systemic Sclerosis: Demographic, Clinical, and Serologic Features and Survival in 1,012 Italian Patients; *Medicine.* 2002; 81(2):139-153.
36. Yanaba K. Strategy for treatment of fibrosis in systemic sclerosis: Present and



- future *Journal of Dermatology* 2016; 43: 46–55.
37. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 71–75.
38. Bryan C, Howard Y, Brennan P et al. Survival following the onset of scleroderma: results from a retrospective inception cohort study of the UK patient population. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1122–1126.