Revues Générales
Médecine interne

Sclérodermie systémique : a-t-on vraiment progressé ?

RÉSUMÉ : La sclérodermie systémique est une maladie orpheline sévère du groupe des connectivites. Elle est caractérisée par une vasculopathie initiale, une phase inflammatoire dysimmunitaire et une fibrose systémique touchant la peau et les organes internes.

Récemment, de nouveaux critères diagnostiques ont été établis permettant de progresser dans l'identification des formes précoces, accessibles à un traitement, avant que la fibrose irréversible ne soit établie.

Le syndrome de Raynaud est le symptôme initial et quasi constant de la maladie. Il est au centre des projets actuels visant à identifier des formes précoces. Le pronostic de cette affection est conditionné par l'atteinte cardio-pulmonaire.

L'évolution de la sclérodermie systémique est hétérogène et des travaux sur des biomarqueurs tentent d'identifier à l'avenir les patients à risque d'atteinte sévère. Si le pronostic des complications vasculaires a été nettement amélioré par les traitements spécifiques, aucun traitement n'a permis jusqu'à présent de guérir ou prévenir la fibrose.

De nouvelles stratégies d'immuno-intervention, dont les résultats préliminaires sont prometteurs, sont actuellement en cours d'évaluation dans des essais thérapeutiques.

→ **J. AVOUAC**
Université Paris Descartes, Service de Rhumatologie A et Inserm U1016, Hôpital Cochin, PARIS.

Progression dans le diagnostic précoce de sclérodermie systémique

La sclérodermie systémique (ScS) est caractérisée par un processus de fibrose généralisé touchant la peau et les organes internes. Une fois établie, la fibrose est peu accessible à un traitement. Avant cette phase de fibrose irréversible, il existe un stade inflammatoire/dysimmunitaire transitoire qui pourrait être plus sensible à différentes thérapeutiques. Cette phase survient au début de la maladie et un diagnostic précoce apparaît donc majeur afin de pouvoir traiter les patients à ce stade. C'est une des raisons pour lesquelles de nouveaux critères de classification ACR/EULAR ont été récemment établis, puis validés [1].

Ces critères viennent remplacer les critères ACR 1980 qui étaient jusque-là utilisés mais manquaient de sensibilité, notamment pour la détection des formes précoces de la maladie ainsi que pour les formes cutanées limitées. Plusieurs étapes se sont succédé pour leur élaboration : sélection d'items selon une méthode Delphi, test de ces items sur des cas cliniques et recours à l'opinion d'experts. Un patient remplit les critères de classification à partir de 9 points ou plus (***tableau I***). La présence d'un épaississement cutané des deux doigts des deux mains remontant au-dessus de la métacarpo-phalan-

Item	Sous-item(s)	Score
Sclérose des doigts des deux mains s'étendant au-delà des MCP (critère suffisant)	–	9
Sclérose des doigts (seul compte le score le plus élevé)	Doigts boudinés Sclérodactylie (au-delà des IPP mais ne dépassant pas les MCP)	2 4
Lésions des extrémités (seul compte le score le plus élevé)	Ulcération(s) digitale(s) pulpaire(s) Fissure(s) digitale(s) pulpaire(s)	2 3
Télangiectasies	–	2
Capillaroscopie unguéale anormale	–	2
Hypertension artérielle pulmonaire et/ou pneumopathie interstitielle (score maximal : 2)	Hypertension artérielle pulmonaire Maladie interstitielle pulmonaire	2 2
Syndrome de Raynaud	–	3
Présence d'auto-anticorps spécifiques (score maximal : 3)	Anti-centromère Anti-topoisomérase I Anti-ARN polymérase III	3
Ces critères sont utilisables pour tout patient potentiellement incluable dans une étude sur la sclérodermie systémique. Le critère n'est pas applicable chez les patients ayant des lésions de sclérose épargnant les doigts ou chez les patients qui ont une pathologie mimant la sclérodermie systémique susceptible d'expliquer les manifestations cliniques (ex : fibrose néphrogénique, morphée généralisée, fasciite à éosinophiles, sclérœdème de Buschke, érythromélalgie, porphyrie, lichen scléreux, réaction du greffon contre l'hôte, cheiroarthropathie diabétique). Le score total est déterminé en faisant la somme des scores maximaux obtenus dans chaque catégorie. Un patient avec un score ≥ 9 peut être considéré comme atteint d'une sclérodermie systémique définie.		

Tableau I : Nouveaux critères de classification de la sclérodermie systémique ACR/EULAR.

gienne (MCP) suffit pour classer un patient sclérodermique.

L'intérêt de ces nouveaux critères est d'inclure des éléments permettant un diagnostic plus précoce de la maladie : les doigts boudinés, qui précèdent l'évolution vers une sclérodactylie (2 points), le syndrome de Raynaud (3 points), la positivité d'anticorps spécifiques (anticorps anti-centromère, anti-topoisomérase I, anti-ARN polymérase III) (3 points) et les anomalies de la microcirculation digitale visualisées sur la capillaroscopie périunguéale (2 points). Ainsi, un diagnostic de ScS peut être porté chez un patient ne présentant pas de fibrose cutanée.

La sensibilité et la spécificité de ces nouveaux critères évalués sur des populations tests sont de 91 % et 92 % contre 75 % et 72 % pour les critères ACR 1980. Ces nouveaux critères de classification vont donc permettre d'inclure dans les travaux de recherche, et notamment dans des essais cliniques, un plus grand nombre de malades avec des formes plus homogènes et précoces permettant de tester de nouveaux traitements dans des formes cliniques où ces derniers auront plus de chances de donner des résultats positifs.

Le concept de ScS très précoce (VEDOSS, "*Very early diagnosis of systemic sclerosis*") s'est également récemment développé, avec un double objectif : faire le diagnostic de ScS avant l'apparition d'une fibrose irréversible et déterminer des facteurs pronostiques permettant d'identifier les patients à risque de développer une ScS définie.

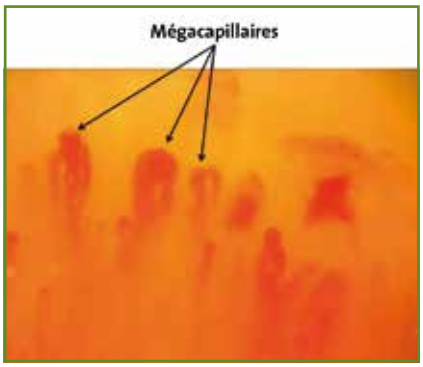

Fig. 1.

Une méthode Delphi a été utilisée afin d'identifier des signes d'alerte devant faire suspecter une ScS très précoce et permettre d'adresser le patient vers un centre expert de cette pathologie : il s'agit du syndrome de Raynaud, des doigts boudinés et de la positivité des anticorps antinucléaires [2]. En cas de présence d'au moins un de ces signes, il convient d'effectuer une capillaroscopie périunguéale à la recherche d'éléments évocateurs de ScS, en particulier les mégacapillaires (***fig. 1***), qui peuvent également être observés dans les connectivites mixtes et les dermatomyosites, et faire une recherche d'anticorps spécifiques de ScS (anticorps anti-centromère et anti-topoisomérase I).

Ces examens permettent la confirmation d'une ScS très précoce et il convient donc de surveiller ces patients qui peuvent évoluer vers une ScS définie. De futures études sont maintenant nécessaires afin d'identifier, au cours de ces stades précoces, des marqueurs pronostiques et d'évaluer s'il existe une fenêtre d'opportunité chez ces patients pour un traitement précoce permettant de prévenir la fibrose irréversible.

Progression dans le pronostic de la sclérodermie systémique

Un des enjeux de la ScS est de définir des critères pronostiques permettant

Revues Générales
Médecine interne

d'identifier des sous-groupes de patients à risque de progression de la maladie. Ces patients pourraient alors être suivis de manière plus rapprochée et bénéficier éventuellement de stratégies thérapeutiques innovantes.

La capillaroscopie périunguéale est un examen simple et non invasif permettant une évaluation à la fois quantitative et qualitative de la microcirculation digitale. Cet examen est en première ligne pour l'exploration du syndrome de Raynaud d'allure secondaire. Cet outil est également utile pour étudier la physiopathologie de l'atteinte microvasculaire de la ScS [3] et pourrait aussi être un outil pronostique.

Une première étude a montré que le stade tardif à la capillaroscopie (***fig. 2***), caractérisé par une raréfaction capillaire majeure (< 4 capillaires par millimètre) et la présence de lésions de néoangiogénèse (capillaires dilatés et de répartition anarchique), était prédictif d'une nouvelle atteinte d'organe [4], en particulier d'une aggravation vasculaire périphérique et vasculaire pulmonaire [5]. Une autre étude récente a également identifié le nombre moyen de capillaires par millimètre comme étant pronostique de la survenue de nouveaux ulcères digitaux ischémiques à 6 mois. Enfin, un dernier travail a montré, au cours d'un suivi prospectif de 3 ans, que l'évolution vers un stade tardif était associée à la survenue de nouveaux ulcères digitaux ischémiques, à une extension de la fibrose dermique, à la survenue et à l'aggravation d'une hypertension artérielle pulmonaire [6].

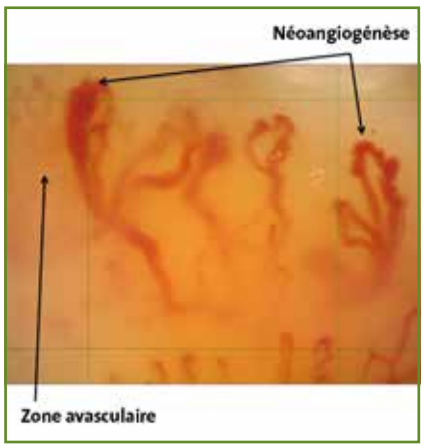

Fig. 2.

Le nombre et la taille des télangiectasies pourraient également être des éléments pronostiques. Un travail récent a, en effet, montré que la présence de télangiectasies profuses (plus de 10) ou pseudo-tumorales (plus de 5 mm de diamètre) des mains et/ou du visage était associée à un phénotype vasculaire plus sévère [7]. Les patients avec des télangiectasies profuses étaient plus à risque de développer des ulcères digitaux ischémiques, et les patients avec des télangiectasies pseudo-tumorales avaient un risque plus important d'avoir une hypertension artérielle pulmonaire. D'autres facteurs pronostiques péjoratifs ont été mis en évidence, tels que le sexe masculin, l'âge au diagnostic, la forme cutanée diffuse, l'atteinte cutanée et son évolution au cours du temps (évaluées par le score modifié de Rodnan), la positivité des anticorps anti-Scl70, une atteinte cardiaque, rénale, une HTAP (hypertension artérielle pulmonaire) ou une fibrose pulmonaire.

Une étude prospective, basée sur un suivi des patients inclus dans la base de données prospective EUSTAR, a confirmé une maladie plus sévère chez les hommes, avec en particulier un risque significativement plus élevé d'atteinte cardiovasculaire [8]. Une autre étude prospective, menée sur la base de données EUSTAR, a montré pour la première fois l'intérêt de l'atteinte articulaire inflammatoire comme facteur prédictif de la progression de la ScS [9]. Parmi les 9 165 patients inclus dans cette base de données, 1 301 avaient une maladie de moins de 2 ans et ont eu un suivi moyen de 4,5 ans.

En analyse multivariée, après ajustement sur la forme cutanée et le statut anticorps, la synovite et la ténosynovite fibreuse ont été identifiées comme des facteurs prédictifs indépendants de la progression cutanée, définie par une majoration du score de Rodnan modifié de 30 % et d'au moins 5 points. La synovite a également été identifiée comme facteur prédictif de progression cardiovasculaire, en analyse multivariée, aussi bien pour l'apparition de nouveaux UD (ulcères digitaux) ischémiques que pour le développement d'une dysfonction ventriculaire gauche. La ténosynovite fibreuse était prédictive en analyse multivariée de la survenue d'une crise rénale sclérodermique. Ces résultats, obtenus à travers la plus grande base de données mondiale, suggèrent l'utilisation de ces paramètres, facilement détectés par l'examen clinique, afin de stratifier le risque de progression de la ScS.

Récemment, un modèle pronostique simple intégrant cinq paramètres (l'âge, le sexe masculin, la protéinurie, une vitesse de sédimentation élevée et une capacité de diffusion du monoxyde de carbone – DLCO – abaissée) a été validé dans la cohorte européenne multicentrique EUSTAR pour prédire la survie à 5 ans des patients atteints de ScS, vus au diagnostic [10].

Progression dans l'utilisation des traitements biologiques de la sclérodermie systémique

Il n'existe pas actuellement de traitement ayant démontré sa capacité à ralentir la progression de la fibrose dans les formes cutanées diffuses évaluées par la mesure du score cutané. Toutefois, la gravité des complications viscérales impliquant au premier plan des phénomènes vasculaires a nettement diminué depuis l'avènement des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans la crise rénale et l'apport majeur des autres vasodilatateurs tels que les prostacyclines et antagonistes de l'endothéline dans l'HTAP. Certaines manifestations de la

POINTS FORTS

- De nouveaux critères de classification pour le diagnostic de sclérodermie systémique ont été élaborés avec pour objectif de mieux cibler les formes précoces de la maladie.
- La capillaroscopie périunguéale utilisée pour l'exploration d'un syndrome de Raynaud d'allure secondaire pourrait également être un examen à visée pronostique.
- La raréfaction du lit capillaire et le développement de lésions de néoangiogénèse à la capillaroscopie sont associés à la progression de la sclérodermie systémique.
- Des traitements biologiques ciblés sont à l'étude dans la sclérodermie systémique. Des résultats préliminaires sont encourageants sur l'extension de la fibrose dermique et sur la capacité vitale forcée liée à l'atteinte interstitielle pulmonaire.

maladie doivent être traitées de façon symptomatique, comme le syndrome de Raynaud par des inhibiteurs calciques et le reflux gastro-œsophagien par des inhibiteurs de la pompe à protons et des prokinétiques. Dans les formes diffuses évoluant depuis moins de 3 ans, il est recommandé de prescrire un immunosuppresseur [11].

Le système immunitaire joue en effet un rôle clé dans la physiopathologie de la ScS. Des données obtenues *in vitro* et sur des modèles précliniques de ScS ont montré que la modulation des lymphocytes B et de certaines cytokines (TNFα, IL6) permettait de diminuer la production de collagène par les fibroblastes dermiques et de faire régresser la fibrose dermique expérimentale [12]. Plusieurs études se sont donc intéressées à l'efficacité des thérapies ciblées au cours de la ScS.

Le rituximab (anticorps anti-CD20) a été évalué dans quatre études ouvertes et une étude randomisée de faible envergure. Les résultats sont prometteurs, avec une amélioration des scores cutanés et des signaux positifs concernant l'atteinte pulmonaire [13]. Récemment, le groupe européen EUSTAR a comparé un groupe de patients avec forme cutanée diffuse (score de Rodnan ≥ 16) recevant du rituximab dans le cadre de soins courants et un groupe apparié inclus dans la base de données ne recevant pas ce traitement. Il a été mis en évidence une plus grande diminution du score de Rodnan dans le groupe rituximab avec une variation de -24,0 ± 1,4 *versus* -7,7 ± 4,3 dans le groupe contrôle à 6 mois.

Par ailleurs, chez les patients présentant une atteinte pulmonaire sévère (fibrose pulmonaire et capacité vitale forcée < 70 %), on notait une stabilisation de la capacité vitale forcée dans le groupe rituximab et une aggravation dans le groupe contrôle. La tolérance était satisfaisante [13]. Ces résultats encourageants demandent donc à être confirmés dans une étude randomisée contre placebo.

Le groupe EUSTAR a rassemblé des observations pour montrer une tendance à l'amélioration articulaire de cas de polyarthrite réfractaires sous tocilizumab au cours de la ScS, sans toutefois de signaux favorables sur l'atteinte dermatologique ou pulmonaire, mais avec un recul assez faible [14]. Il a été noté une baisse du score articulaire DAS28 de 1,8 ± 1,5 (2,8 ± 0,6 avant la dernière perfusion faite à 6 mois *versus* 4,6 ± 1,0 au départ ; p = 0,02), avec une baisse du score d'articulations douloureuses de 5 (4,2 ± 4,3 *versus* 9,2 ± 8,6) et de celui d'articulations enflammées de 0,5 (3,0 ± 4,4 *versus* 3,5 ± 3). Une bonne réponse EULAR était observée chez 3/5 patients. En revanche, ni le score de Rodnan (12 ± 9,6 *versus* 13,7 ± 7,8 ; p = 0,6), ni le score HAQ (1,2 ± 0,4 *versus* 1,7 ± 0,9 ; p = 0,8), ni les tests spirométriques n'étaient significativement influencés. Il n'y a pas eu de signaux de mauvaise tolérance.

Les résultats de l'étude randomisée contrôlée FASScINATE ont été présentés récemment [15]. Cette étude a évalué l'efficacité du tocilizumab dans l'atteinte cutanée chez des patients souffrant d'une forme diffuse précoce et évolutive de la maladie. Une tendance favorable mais non significative pour une réduction du score cutané de Rodnan modifié a été notée aux semaines 24 et 48. Des résultats encourageants ont été observés pour l'atteinte fonctionnelle pulmonaire. L'analyse des critères de jugement secondaire permettra d'obtenir des informations complémentaires importantes sur l'efficacité et la tolérance de ce traitement.

Des données précliniques préliminaires suggèrent également une efficacité de l'abatacept dans le traitement de la fibrose dermique [16]. Un essai de phase II est actuellement en cours afin d'évaluer l'efficacité de l'abatacept sur l'atteinte cutanée de la ScS dans une population de patients atteints d'une forme cutanée diffuse récente de la maladie.

Conclusion

La ScS est une maladie très hétérogène et sa spécificité repose sur un processus généralisé de fibrose qui succède ou s'associe à des troubles vasculaires et immunitaires. L'histoire naturelle est

Revues Générales
Médecine interne

en train d'être repensée afin de mieux définir la séquence pathogénique. Les acteurs, cibles et interventions possibles, avec notamment l'identification de biomarqueurs permettant de prédire l'évolution vers des atteintes d'organes significatives, sont également en cours d'étude. Le suivi reste actuellement centré sur les atteintes d'organe, avec des progrès déjà réalisés surtout dans le domaine vasculaire et d'autres attendus notamment avec de nombreuses études en cours sur des biothérapies. La difficulté réside dans la séquence d'intervention, qui dépend beaucoup de la durée de la maladie. Mais peut-être faudra-t-il dans le futur imaginer de cibler plusieurs aspects de la maladie (traitement antivasculaire et anti-immunitaire), à l'instar des traitements du cancer, pour aboutir à une réelle efficacité ?

Bibliographie

1. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J *et al.* 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:1747-1755.
2. Avouac J, Fransen J, Walker UA *et al.* Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis*, 2011;70:476-481.
3. Avouac J, Vallucci M, Smith V *et al.* Correlations between angiogenic factors and capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*, 2013;15:R55.
4. Smith V, Riccieri V, Pizzorni C *et al.* Nailfold capillaroscopy for prediction of novel future severe organ involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 2013;40:2023-2028.
5. Smith V, Decuman S, Sulli A *et al.* Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement? a pilot study. *Ann Rheum Dis*, 2012;71:1636-1639.
6. Avouac J, Toniolo E, Lepri G *et al.* Sensitivity to Change of Nailfold Video-capillaroscopy and Relationship with Disease Progression. *Arthritis & rheumatology*, 2015;67 (suppl 10).
7. Hurabielle C, Avouac J, Lepri G *et al.* Skin Telangiectasia and the Identification of a Subset of Systemic Sclerosis Patients With Severe Vascular Disease. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2016;68:1021-1027.
8. Elhai M, Avouac J, Walker UA *et al.* A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis*, 2016;75:163-169.
9. Avouac J, Ulrich A, Hachulla E *et al.* Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis*, 2016;75:103-109.
10. Fransen J, Popa-Diaconu D, Hesselstrand R *et al.* Clinical prediction of 5-year survival in systemic sclerosis: validation of a simple prognostic model in EUSTAR centres. *Ann Rheum Dis*, 2011;70:1788-1792.
11. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J *et al.* EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*, 2009;68:620-628.
12. Desallais L, Avouac J, Frechet M *et al.* Targeting IL-6 by both passive or active immunization strategies prevents bleomycin-induced skin fibrosis. *Arthritis Res Ther*, 2014;16:R157.
13. Avouac J, Allanore Y. Targeted immunotherapies in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2014;32:165-172.
14. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M *et al.* Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:1217-1220.
15. Khanna D, Denton CP, Jahreis A *et al.* Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSSCinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2016;387:2630-2640.
16. Ponsoye M, Frantz C, Ruzehaji N *et al.* Treatment with abatacept prevents experimental dermal fibrosis and induces regression of established inflammation-driven fibrosis. *Ann Rheum Dis*, 2016;75:2142-2149.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Polyvalence du système FotoFinder bodystudio ATBM

La majorité des mélanomes malins se développent *de novo* sur une peau saine et non pas sur un nævus déjà existant. Pour cette raison, le système FotoFinder bodystudio ATBM combine la vidéodermoscopie et la cartographie du corps entier automatisée sur la base de l'expérience de milliers d'utilisateurs FotoFinder (*www.fotofinder.fr*.

Il documente et analyse précisément toute la surface de la peau très rapidement, en images polarisées et non polarisées. La polarisation combinée à l'appareil photonumérique haute résolution permet de voir les structures microscopiques, y compris sur la photo clinique ! Le logiciel Bodyscan exclusif FotoFinder aide à détecter les nouvelles lésions et celles présentant une évolution. Important : chez FotoFinder, la cartographie du corps entier et la dermoscopie sont reliées intelligemment, ce qui permet de voir tout l'historique d'un nævus dans l'image corps entier. Gain de temps réel et aisance dans la pratique quotidienne.

Autres champs d'application de l'ATBM : documentation automatisée de traitements esthétiques du visage et du corps entier, documentation du psoriasis et évaluation du score PASI assistée par ordinateur, diagnostic par fluorescence et trichoscopie !

D'après un communiqué de presse de FotoFinder.
J.N.