

SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

I. DEFINITION-GENERALITES :

-Maladie auto-immune et inflammatoire faisant partie du groupe des connectivites, caractérisée par une atteinte micro vasculaire, une sclérose cutanée, des atteintes systémiques prédictivement pulmonaire et œsophagienne et des désordres biologiques immunologiques.

-Femme+++ (Sexe ratio 1/3). L'incidence de la ScS aux USA est estimée à 19.3 nouveaux cas par million d'adultes par an, la prévalence étant de 242 cas per million d'adultes

Sur le plan physiopathologique : on incrimine complexe impliquant un dysfonctionnement des cellules endothéliales, des fibroblastes et du système immunitaire. Accumulation de collagène responsable de fibrose cutanée et viscérale ainsi que de la microangiopathie sclérodermique. Le plus grand facteur de risque de développer une ScS mis en évidence au cours de ces dernières années semble être la présence d'antécédents familiaux de ScS (facteur génétique)

III. CLINIQUE :

1. Signes Cutanés :

1.1. Sclérose Distale ; Sclerodactylie : doigts boudinés, peau scléreuse, parfois déformation des doigts en semi flexion.

1.2. Sclérose Proximale : effacement des rides, nez pincé, lèvres minces, limitation d'ouverture de la bouche donnant un faciès figé dans les formes avancées. La diminution de l'ouverture buccale est attestée si la distance entre les arcades dentaires < 40 mm mesurée par la distance entre les arcades dentaires.

-Le score de Rodnan est utilisé pour quantifier l'atteinte cutanée, il évalue, en 17 zones du corps, par la simple palpation cutanée, l'importance de l'épaississement :

0 : épaisseur cutanée normale ; 1 : épaississement minime ; 2 : épaississement modéré ; 3 : épaississement majeur, avec adhérence aux plans profonds.

1.3. Calcinoses Sous Cutanée : siégeant au niveau des parties molles (extrémités des doigts, bras jambes.....) et pouvant se fistuliser.

4.1. Troubles Pigmentaires : Soit à type d'hyper pigmentation donnant un aspect mélanodermique ou à type ou hypo pigmentation.

2. Signes Microvasculaires

2.1. Phénomène de Raynaud : 95 % des cas, c'est un acrosyndrome paroxystique siégeant au niveau des mains parfois aussi au niveau des pieds, du nez et des oreilles. Dans les formes sévères, il est associé à des troubles trophiques.

2.2. Ulcérations Digitales : ulcérations pulpaire en regard des inters phalangiennes proximales IPP avec troubles trophiques de cicatrisation difficile.

2.3. Télangiectasie : au niveau du visage, mains et muqueuses.

3. Signes Systémiques par Atteintes Viscérales :

Deux principales localisations : l'œsophage et le poumon +++

3.1. Œsophage : hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage par sclérose muqueuse à l'origine de RGO et de dysphagie.

3.2. Poumon : en fonction de la sévérité de l'atteinte (syndrome interstitiel, fibrose) , dyspnée d'effort avec toux sèche persistante et râles crépitant à l'examen physique. Absence d'hippocratisme digital

3.3. Rein : crise aigue sclérodermique provoquée par une dose élevée de corticoides (plus de 15 mg d'équivalent de prednisone).le tableau clinique est fait d'insuffisance rénale oligoanurique, d'anémie , d'HTA maligne, de protéinurie et de signes de MAT.

3.4. Estomac : gastroparésie avec son cortège de symptômes, estomac pastèque avec ectasies vasculaires antrales (GAVE : **G**astric **A**ntral **V**ascular **E**ctasia) pouvant être responsable de saignement.

3.5. Intestin grêle : syndrome de malabsorption, syndrome pseudo-occlusif, rarement une dénutrition sévère avec état cachectique.

3.6. Muscle : myosite posant un réel problème de Dc positif :association de deux connectivites (Scléro –myosite),syndrome de chevauchement.

3.7. Autres atteintes possibles : neurologiques, cardiaques (arythmie, péricarde) , osteo-articulaires .

IV. FORMES CLINIQUES

1. CREST Syndrome : associant **C**alcinose **R**aynaud atteinte **E**sophagienne **S**clerodactylie **T**élangiectasies.

2. Syndrome de Reynolds : associant cholangite biliaire et sclérodermie.

3. Syndrome d'ERASMUS : associant Silicose et sclérodermie

4. Formes associées à d'autres maladies auto immunes : Haschimoto, Sogren, polymyosite.

5. Formes purement cutanées : en Plaque(Morphée), en Goutte, en Bandes en coup de sabre, Monomélisque ou extensive

6. Sine Scleroderma Il existe aussi dans moins de 10% des cas des formes qui n'intéressent jamais la peau. On parle alors de ScS sine scleroderma

7. formes précoces et très précoces : attestées par l'atteinte microvasculaires (doigts boudinés, sclerodactylie) qui précède l'atteinte cutanée, un bilan est alors demandé. Une capillaroscopie évocatrice et un bilan immunologique positifs (AAN +, Anti Scl 70 +, Anti centromeres) sont en faveur de la maladie

V. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1. Confirmant l'atteinte microvasculaire et son retentissement cardiaque :

-Capillaroscopie : ectasie veineuse megacapillaire, dystrophie capillaire, désert capillaire Cet examen permet de rechercher une microangiopathie organique. Seule la présence de megacapillaires et la raréfaction capillaire sont des éléments caractéristiques (mais non complètement spécifiques) de la Sc. Il n'est observé que dans les sclérodermies systémiques et certaines connectivites (dermatomyosites et dans les connectivites mixtes).

-Cathétérisme droit : HTAP supérieur 25mmhg au repos ou 30mmhg à l'effort lié à une altération des artérioles pulmonaires (Raynaud pulmonaire) ou secondaire à une PID.

-Echo Doppler cardiaque :

- Pour HTAP supérieur 25mmhg au repos ou 30mmhg à l'effort lié à une altération des artérioles pulmonaires (Raynaud pulmonaire) ou secondaire à une PID.
- Pour l'insuffisance cardiaque secondaire à l'HTAP, à l'atteinte myocardique (Raynaud myocardique) et à l'atteinte péricardique

-ECG, Holter ECG : troubles de rythme, de conduction,

-Dosage de BNP et pro BNP pour le dépistage et le pronostic de l'HTAP

2. Confirmant l'atteinte digestive

-Oesophagienne ; Manométrie de l'œsophage, fibroscopie digestive haute.

-Gastrique : fibroscopie digestive haute : estomac pastèque avec ectasies antrales, estomac de stase par gastroparésie, lésions bénignes ou malignes gastriques. La scintigraphie est demandée pour la confirmation de la gastroparésie.

- Intestinale bilan de malabsorption.

3. Confirmant l'atteinte pulmonaire : 25% des Sc

-Télthorax ; Fibrose pulmonaire interstitielle

-TDM thoracique haute résolution : image réticulaire intra lobulaire, image en rayon de miel, aspect en verre dépoli (irréversible).

-Test de marche de 6 min,

-EFR.

4. Confirmant l'origine immunologique

Facteurs Anti Nucléaires (FAN) par IFI sur cellule HEP2 1/160 à 1/200 avec ciblage antigénique : AC anti centromères, AC anti topoisomérase III, AC anti U1RNP non spécifique de SCs ,Anti-ARN polymérase III

5. Autres :

-À la recherche d'une association : TSHus, anticorps anti-thyroperoxydase, écho thyroïdienne ,bilan de cholestase hépatique si positif Bili-IRM, anticorps anti mitochondrie, anti GP210

VI. DIAGNOSTIC POSITIF :

Les critères de l'ACR 1980 ont été modifiés en 2013

Les nouveaux critères donnent un poids différent au phénomène de Raynaud, accordent une importance à la capillaroscopie et aux auto-anticorps spécifiques de sclérodermie. Ces critères ont une sensibilité de 91% et une spécificité de 92%. Le diagnostic de ScS est retenu si le nombre total de points est supérieur à 9.

VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

1. Les connectivites mixtes ;

2. Fasciite à éosinophiles ou syndrome de Shulman : absence du syndrome de Raynaud, sclérose épargnant les extrémités ;

3. Scléromyxoedème (mucinoïse papuleuse) ; association à une immunoglobuline monoclonale) ;

4. Scleredeme de Buchke (post-infectieux/Immunoglobuline monoclonale/diabète) ;
5. Réaction chronique du greffon contre l'hôte ;
6. Fibrose néphrogénique ;
7. Syndrome progéria (Werner) ;
8. Porphyrisme cutanée tardive ;
9. POEMS.

VIII. EVOLUTION

Dépend de l'atteinte cutanée et de la présence d'atteinte viscérale.

Taux de survie à 10 ans est à 60%, l'atteinte cardiaque, PID, et HTAP sont les 1^{ères} causes de mortalité.

-Si atteinte pulmonaire sévère, évolution vers l'insuffisance respiratoire et installation d'une HTAP qui va mettre en jeu le pronostic vital.

-Crise rénale aiguë : Facteurs prédictifs de crise rénale sclérodermique : atteinte cutanée diffuse et/ou progression rapide, durée d'évolution < 3 à 5 ans, événement cardiaque récent, péricardite, IVG, anémie récente, Ac anti ARN polymérase III, traitement par corticoïde > à 15 mg/j.

IX. TRAITEMENT :

Il n'existe pas de traitement de fond de la sclérodermie.

1. ARMES THERAPEUTIQUES :

1.1. Traitement Médical :

- Inhibiteurs Calciques ;
- Antagonistes de la Prostacycline ;
- Antagonistes des Récepteurs de l'Endothéline ;
- Immunosuppresseurs ;
- Corticoïdes ;
 - inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase ;
- Anti fibrosant : Inhibiteur des Tyrosines Kinases (biothérapie) ;
- Autres : IEC, Prokinétiques, IPP, biothérapie (anti CD20, anti IL6), AINS, Immunoglobulines.

1. 2. Traitement Chirurgical :

- Nérectomie ;
- Amputation ;
- Greffe Pulmonaire et Cardio-Pulmonaire ;
- Orthopédie.

1.3. Autogreffe de Cellules Souches.

2. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

2.1. Syndrome de Raynaud :

- Protection contre le froid (port des gants, écharpe pour éviter l'aggravation du Raynaud pulmonaire), arrêt du tabac, éviter les médicaments vasoconstricteurs, éviter les microtraumatismes

. Inhibiteurs calciques en 1^{ère} intention (nifédipine)

-Analogues de la prostacycline : L'Iloprost administré par voie intraveineuse à la dose d'une ampoule (0,05 mg) par jour pendant 5 jours a une AMM dans les «phénomènes de Raynaud sévères avec troubles trophiques en évolution.

- Antagonistes des Récepteurs de l'Endothéline (Bosentan),

-inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase (sildénafil)

2.2. Atteinte Cutanée :

-Immunosuppresseurs : Méthotrexate, Mycophénolate mofétil (MMF), cyclophosphamide,

-Autogreffe de Cellules Souches.

2.3. Atteinte Articulaire :

AINS, corticoïde à faible dose, Méthotrexate, léflunomide, Biothérapie

2.4. Atteinte digestive :

-(Esophage (IPP, prokinétiques)

-Estomac : -gastroparesie : prokinétiques (érythromycine, acide clavulanique, metochloropramide, domperidone) ,IPP

-Gave : électrocoagulation (laser YAG, plasma argon) ou sclérothérapie.

- Intestins : octréotide, aliment riche en fibre, hydratation, laxatifs, lavement évacuateurs, alimentation entérale et parentérale si atteinte sévère, antibiothérapie (tetraccline) si pullulation microbienne de grêle.

2.5. Atteinte rénale :

IEC, inhibiteurs calciques en IV, épuration extra-rénale, transplantation rénale.

2.6. Pneumopathie infiltrante diffuse :

- Vaccination : antigrippale, antipneumococcique,

-MMF, cyclophosphamide IV avec relais par Azathioprine ou MMF, corticothérapie à faible dose, Rituximab (hors AMM), anti IL6 ,oxygénothérapie, transplantation pulmonaire.

- Nintédanib est un inhibiteur des tyrosines kinases impliquées dans l'angiogenèse et la fibrose. Un essai de phase 3 a montré qu'à la dose de 150 mg matin et soir, il était capable de freiner la dégradation de la CVF chez les patients ayant une PID avec signes de fibrose touchant au moins 10% du parenchyme pulmonaire (rayon de miel / bronchectasies de traction / réticulations.

2.7. Hypertension Artérielle Pulmonaire : oxygénothérapie, diurétique, antagonistes des récepteurs de l'endothéline, inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase, , analogues de la prostacycline, transplantation cardio-pulmonaire.

2.8. Atteinte Cardiaque : inhibiteurs calciques, IEC, diurétiques, anti arythmique, immunosuppresseur si myocardite, transplantation cardiaque.

2.9. Myopathie inflammatoire : corticoïde orale, méthotrexate, immunoglobulines IV

X. CONCLUSION

La sclérodermie systémique est une connectivite rare, caractérisée par une fibrose de la peau et de différents organes internes, une vasculopathie systémique et des anomalies de l'immunité innée et adaptative. Elle est responsable d'une réduction significative de la survie, en particulier dans les formes diffuses avec atteinte pulmonaire

(fibrose pulmonaire et/ou hypertension artérielle pulmonaire). La venue du nintédanib, un inhibiteur des tyrosines kinases impliquées dans l'angiogenèse et la fibrose, a constitué une percée dans le traitement anti fibrosant de la sclérodermie.

CRITERES : ACR /EULAR 2013

LESIONS CUTANEEES

Sclérose cutanée des doigts s'étendant au-delà des articulations métacarpo-phalangiennes (critère suffisant) 9

Épaississement des doigts (seul compte le score le plus élevé)

-Doigts boudinés 2

-Sclérodactylie 4

-Lésions digitales distales (seul compte le score le plus élevé) Ulcération digitale 2

-Cicatrices pulpairees 2

VASCULOPATHIE PERIPHERIQUE

-Télangiectasies 2

-Anomalies à la capillaroscopie 2

-Phénomène de Raynaud 3

ATTEINTE PULMONAIRE

Atteinte interstitielle pulmonaire ou hypertension artérielle pulmonaire (score maximal = 2)

-Atteinte interstitielle pulmonaire 2

-Hypertension artérielle pulmonaire 2

ANOMALIES BIOLOGIQUES

Auto-anticorps en rapport avec la sclérodermie (score maximal = 3)

- Anti-centromère

-Anti-topoisomérase I

-Anti-ARN polymérase III

Le score total est déterminé par l'addition des scores maximaux dans chaque catégorie. Les patients totalisant un score supérieur à 9 sont classés comme ayant une sclérodermie systémique.

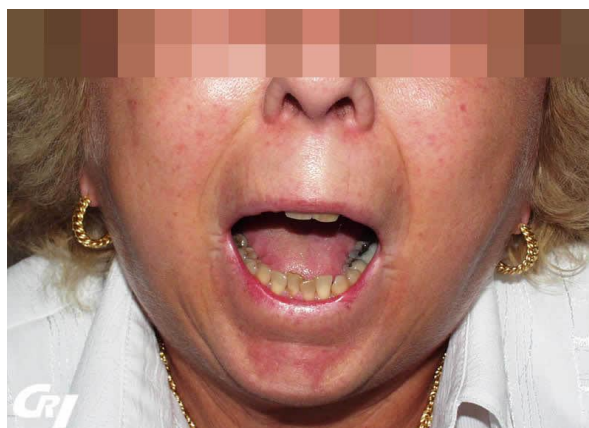
ICONOGRAPHIE



Lésions sous et péri-unguéales



TELANGECTASIES



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Legendre P, Mouthon L.** Sclérodermie systémique. EMC - Traité de Médecine Akos 2016;11(1):1-10[Article 5-0300].
2. **Didier K, et al.** Actualités dans la physiopathologie de la sclérodermie systémique : vers de nouvelles opportunités thérapeutiques. Rev Med Interne (2019), <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.05.016>
3. **Dumoitier N, Lofek S, Mouthon L.** Pathophysiology of systemic sclerosis: state of the art in 2014. Presse Med 2014;43:e267–78.
4. **M. Jammala, A. Kettanehb, J. Cabanec, K. Tievb, C. Toledanob.** Capillaroscopie périunguée : une évaluation simple et fiable de toute pathologie de la microcirculation Periungueal capillaroscopy: An easy and reliable method to evaluate all microcirculation diseases
5. **Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al.** Ann Rheum Dis 2017;76:1327–1339.
6. **PNDS Sclérodermie systémique 2017 (révision janvier 2020)**
7. **Michaud M, et al.** Mise au point sur les sclérodermies très précoces et précoces. Rev Med Interne (2019), <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.03.327> Zhu,
8. **J. L., Black, S. M., Chen, H. W., & Jacobs, H. T.** (2021). Emerging treatments for scleroderma/systemic sclerosis. Faculty reviews, 10, 43. <https://doi.org/10.12703/r/10-9>.
9. **Campochiaro C, Allanore Y.** An update on targeted therapies in systemic sclerosis based on a systematic review from the last 3 years. Arthritis Res Ther. 2021 Jun 1;23(1):155. doi: 10.1186/s13075-021-02536-5. PMID: 34074331; PMCID: PMC8168022.
10. **Adigun R, Goyal A, Hariz A.** Systemic Sclerosis. 2021 Aug 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 28613625.
11. **Di Battista M, Barsotti S, Orlandi M, Lepri G, Codullo V, Della Rossa A, Guiducci S, Del Galdo F.** One year in review 2021: systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2021 Jul-Aug;39 Suppl 131(4):3-12. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34251323.
12. **Luquez-Mindiola A, Atuesta AJ, Gómez-Aldana AJ.** Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis: An updated review. World J Clin Cases. 2021 Aug 6;9(22):6201-6217. doi: 10.12998/wjcc.v9.i22.6201. PMID: 34434988; PMCID: PMC8362561.
13. **Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis 2016**