

Morphées

PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

Plan

- A. Physiopathologie
- B. Facteurs prédisposants
- C. Morphées et cancer

A- Physiopathologie

Un ligand inconnu activerait les cellules dendritiques de la peau → responsable de la sécrétion d'interféron (IFN)

Les cellules dendritiques activées activeraient à leur tour les lymphocytes T et B via leur site majeur d'histocompatibilité, entraînant :

- la production d'autoanticorps par les lymphocytes B
- la production de molécules d'adhésion (ICAM-1 et VCAM-1) par les cellules endothéliales permettant le recrutement de cellules de l'immunité
- la production de cytokines d'abord Th1 pro-inflammatoires (IFN, IL-1, TNF) puis Th2 pro-fibrotiques (IL-4, 6, 8)

→ Les cytokines pro-fibrotiques produites en excès (IL-4 et TGFβ) stimulent la prolifération des fibroblastes et la production de matrice extra-cellulaire à l'origine de la fibrose

A- Physiopathologie

- Rôle de miR-483-5p

La surexpression du micro-RNA miR-483-5p conduit à une diminution de l'expression de Fli-1 (suppresseur de la transcription du collagène) → rôle dans la formation de la fibrose à la phase précoce

- *Les cellules dendritiques CD34+ sont responsables de la cicatrisation normale de la peau*

Or dans les morphées, elles se transformeraient en myofibroblastes exprimant l'actine muscle lisse (SMA)

La mesure de perte d'expression de CD34 par les cellules dendritiques pourrait être un marqueur prédictif d'extension et de sévérité des morphées

Chouri E, Servaas NH, Bekker CPI et al., Serum microRNA screening and functional studies reveal miR-483-5p as a potential driver of fibrosis in systemic sclerosis, J Autoimmun, 2018; 89: 162-70. 5.

Lee JS, Park HS, Yoon HS, Chung JH, Cho S. CD34 stromal expression is inversely proportional to smooth muscle actin expression and extent of morphea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32:2208-2216.

B- Facteurs prédisposants

Les morphées résultent d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux

1. Facteurs génétiques :

- Association avec **certaines allèles HLA I et II**
- Surexpression des **gènes CXCL9 et 10** (*liés à l'expression d'IFN*) responsable d'un **déséquilibre entre les profils cytokiniques des lymphocytes Th1 et Th2**
- Dans les formes linéaires : un **microchimérisme localisé**, dans les cellules épithéliales, dendritiques, les lymphocytes T CD8+ et les lymphocytes B, expliquerait leur distribution selon les lignes de Blaschko

Jacobe H *et al.*, Major histocompatibility complex class I and class II alleles may confer susceptibility to or protection against morphea: findings from the Morphea in Adults and Children cohort.

Arthritis Rheumatol., 2014, 66:3170–7

Torok KS *et al.*, Peripheral blood cytokine and chemokine profiles in juvenile localized scleroderma: T-helper cell-associated cytokine profiles. *Semin Arthritis Rheum.*, 2015, 45:284–93.

O'Brien JC *et al.*, Transcriptional and cytokine profiles identify CXCL9 as a biomarker of disease activity in morphea. *J Invest Dermatol.*, 2017, 137:1663–70

B- Facteurs prédisposants

1. Facteurs génétiques :

Un **terrain auto-immun** prédisposant...

Environ 50% des patients avec des morphées généralisées ont une maladie auto-immune associée

- Vitiligo
- Pelade (alopecia areata)
- Thyroïdite de Hashimoto
- Diabète de type 1

B- Facteurs prédisposants

2. Facteurs environnementaux :

Morphées radio-induites

Il s'agit d'une complication rare de la **radiothérapie**, souvent pour le traitement d'un **cancer du sein**, *connue depuis 1990*
Elle survient environ 4 à 12 ans après l'irradiation, sur la zone irradiée +/- à distance dans 29% des cas

Il n'y a pas de facteur prédictif connu (notamment les modalités de la radiothérapie)

Mais le rôle d'un **terrain auto-immun sous-jacent est possible**, surtout dans les formes sévères (extension au-delà de la zone de radiothérapie)

Biopsie cutanée ++ pour le diagnostic différentiel :

- à la phase inflammatoire : mastite infectieuse/carcinomateuse ou radiation recall effect
- au stade scléreux : radiodermite chronique ou récurrence du cancer

B- Facteurs prédisposants

2. Facteurs environnementaux :

Médicaments

Rapports de cas dans la littérature :

- *Aux points d'injection* : vitamine K, vitamine B12, pentazocine, interferon β 1, vaccins
- *A distance* : bisoprolol, bléomycine, peplomycine, D-pénicillamine, balicatib, interleukine 2, carbidopa, L5-OH-tryptophane
- **Ustekinumab** (Stelara®): 2 cas rapportés
- **Pembrolizumab/Nivolumab** (anti-PD1) : 6 cas rapportés - *Mélanome stade IV chez 4 patients sur 6, apparition après 3 mois de traitement, 2 patients avaient eu un traitement préalable par radiothérapie...*

Lee EY, Glassman SJ. Deep morphea induced by interferon- β 1b injection. *JAAD Case Reports*. 2016;2:236-238

Essid D *et al.*, La morphee juvénile : une réaction cutanée post-injection rare. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2018;145:S194-S194.

R. Knobler *et al.*, European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31 : 1401-1424

A. Peroni *et al.*, Drug-induced morphea: report of a case induced by balicatib and review of the literature, *J Am Acad Dermatol*, 2008, 59 : 125-129

Steuer AB, Peterson E, Lo Sicco K, Franks AG., Morphea in a patient undergoing treatment with ustekinumab. *JAAD Case Reports*. 2019, 5:590-592

Herrscher H, Tomasic G, Castro Gordon A., Generalised morphea induced by pembrolizumab. *European Journal of Cancer*. 2019, 116:178-181

B- Facteurs prédisposants

2. Facteurs environnementaux :

Borrelia burgdorferi ?

Théorie plutôt écartée en France mais évoquée en Allemagne et Autriche

Des aspects proches de morphées sont décrits au cours de l'acrodermatite de Pick-Herxheimer (forme cutanée chronique tardive de borréliose) : est-ce plutôt un diagnostic différentiel plutôt qu'un facteur favorisant ?

Les auto-anticorps souvent présents dans les morphées, peuvent expliquer une fausse positivité de la sérologie de Lyme (infirmée par le western blot)

C- Morphées et cancer : risque de cancer cutané plus élevé ?

Recueil rétrospectif de données de 2012 à 2018 aux Etats-Unis

Chez des patients présentant des morphées vs population générale

- OR mélanome : 6,6 (4,1-10,9)
- OR carcinome épidermoïde : 12,8 (8,8-18,6)
- OR carcinome basocellulaire : 13,1 (9,7-17,5)

Les traitements par immunosuppresseurs ou UV, l'inflammation chronique et les taux élevés de TGF- β augmenteraient le risque de carcinome

MAIS biais important : peut-être ces patients ont-ils eu un meilleur dépistage car ils consultaient un dermatologue ?!

C- Morphées et cancer: paranéoplasiques ?

Quelques cas ont été rapportés d'association de morphées généralisées avec : cancer du poumon, colorectal, sein, tumeur carcinoïde et prostate

Evolution parallèle

Y penser si apparition soudaine et extension rapide chez le sujet âgé

Conclusion

- Physiopathologie : déséquilibre entre les profils cytokiniques Th1 et Th2 des lymphocytes avec profil Th2 prédominant, pro-fibrotique
- Les morphées résultent d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux
- Parmi les facteurs génétiques : HLA, gènes CXCL9 et 10, microchimérisme dans les formes linéaires
- Terrain auto-immun prédisposant : maladies auto-immunes associées (thyroïdite, diabète de type 1, vitiligo)
- Facteurs environnementaux : morphées radio-induites, médicaments
- Quelques cas rapportés de morphées paranéoplasiques : y penser si apparition brutale et extension rapide chez un sujet âgé