

Morphées

TRAITEMENTS

Scores d'activité clinique

Ils ne sont pas utilisés en pratique, notamment car ne prennent pas en compte le retentissement fonctionnel ou esthétique, qui est fondamental

Utile pour les études

- Score mLoSSI (modified Localized Scleroderma Skin Severity Index) : score de sévérité, basé sur 4 critères : Surface atteinte - Erythème - Epaisseur cutanée - Apparition de nouvelles lésions
- Score LoSDI (localized Scleroderma Skin Damage Index) : score de séquelles
- **Score LoSCAT (Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool)** : score de sévérité, **le plus récent et le plus utilisé**

Traitements

Il n'existe que **très peu d'études randomisées et contrôlées** dans la littérature.

Nous décidons donc de ne pas donner de conduite à tenir mais plutôt d'aborder les différentes thérapeutiques disponibles.

Il semble toutefois légitime de proposer un **traitement topique en cas de forme superficielle peu étendue sans atteinte extra-cutanée** et un **traitement systémique lorsque l'atteinte est plus sévère**.

Traitements topiques

Aucun ordre de préférence à donner

➤ Dermocorticoides de classe III ou IV

Effet sur la phase inflammatoire mais risque, modéré, d'atrophie et de télangiectasies séquellaires
Par cures, maximum 3 mois

➤ Analogues de la vitamine D3 (calcipotriol) - hors AMM

2 app/jour, seuls ou en association aux dermocorticoïdes

Photothérapie

A éviter chez l'enfant car risque de carcinogenèse à long terme
Chez l'adulte : dans les formes uniquement cutanées

Dans plusieurs études non randomisées, les UVA-1 (340-400 nm), quelque-soit la dose utilisée (faible, medium, forte) et les UVA (320-400 nm) ont montré une efficacité

Dans certaines études, les UVA-1 seraient plus efficaces s'ils sont utilisés à **dose medium ou forte** que faible

Un seul essai contrôlé randomisé en ouvert en 2006 (Kreuter) a comparé **UVA-1 faible dose (20 J/cm²) vs UVA-1 dose medium (50 J/cm²) vs UVB** chez 64 patients

- amélioration significative dans les 3 groupes sur la souplesse de la peau. Seule la photothérapie UVA-1 dose medium a montré une amélioration sur le prurit
- **Pas de différence significative entre UVA-1 dose faible et UVA-1 dose medium** ni entre UVA-1 dose faible et UVB
- **UVA-1 dose medium plus efficace que les UVB**

Photothérapie

En somme, il est possible d'utiliser :

- **Photothérapie UVA-1** (340-400 nm), quelque soit la dose (*plutôt à dose medium ou forte selon certaines études*)
- **Photothérapie UVA « broadband »** (320-400 nm)
- Photothérapie UVB (280-320 nm), *mais serait un peu moins efficace que les UVA-1 à dose medium selon un essai contrôlé randomisé*

Traitements systémiques : Methotrexate

Il existe **une trentaine de références bibliographiques** concernant le Methotrexate en faisant **la molécule la plus étudiée**.

La plupart sont des études observationnelles ou des case-reports.

Nous rapportons quelques unes d'entre elles.

Traitements systémiques : Methotrexate

Zulian F, Martini G, Vallongo C, et al. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63:1998-2006.

Essai contrôlé randomisé en double aveugle chez 70 enfants de 6 à 17 ans atteints de morphées
44 formes linéaires - 18 formes généralisées - 8 formes mixtes

Protocole : **Methotrexate 15 mg/m²/semaine (max 25 mg/semaine) pendant 12 mois VS placebo**
Prednisone 1 mg/kg/j dans les 2 groupes pendant les 3 premiers mois

Résultats :

- On note une **régression de la taille des lésions qui se maintient pendant toute la durée de l'étude dans le groupe Methotrexate** alors que dans le groupe placebo, les lésions diminuent à 3 mois, probablement grâce à l'effet de la corticothérapie générale, pour finalement retrouver leur taille initiale
- 6.5% des patients ont développé de nouvelles lésions dans le groupe Methotrexate contre 16.7% dans le groupe placebo.
- 56% des patients ont développé des **effets secondaires peu sévères** dans le groupe MTX vs 44% dans le groupe placebo (41% gain de poids en lien avec corticothérapie) : essentiellement nausées, céphalées, cytolyse hépatique

Traitements systémiques : Methotrexate

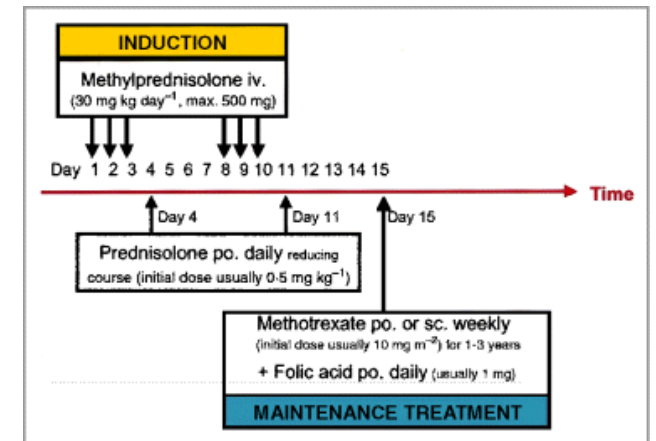
Weibel L et al. Prospective evaluation of treatment response and disease reversibility of paediatric localized scleroderma (morphoea) to steroids and methotrexate using multi-modal imaging. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34:1609-1616.

Cohorte de 24 enfants âgés de 2 mois à 14 ans présentant des morphées : 13 en coup de sabre, 8 linéaires superficielles du tronc ou des membres, 1 profonde. 22 enfants inclus dans l'analyse

Protocole : 2 cures de **3 jours de Methylprednisolone IV 30 mg/kg/j** (max 1 g/j) à 1 semaine d'intervalle (J1J7)

Prednisolone en relais, les jours sans bolus puis à la fin des bolus, à dose décroissante
Methotrexate 15 mg/m²/semaine débuté une semaine après le dernier pulse de methylprednisolone

Résultats : **bonne réponse initiale chez tous les patients** les 18 premiers mois avec disparition complète des lésions
mais **problème : récurrence chez 36% des patients** à 4 ans de l'arrêt du traitement (durée moyenne avant récurrence : 20 mois)



Traitements systémiques : Methotrexate

O'Brien JC, Nymeyer H, Green A, Jacobe HT. Changes in disease activity and damage over time in patients with morphea. *JAMA Dermatol*. Published online April 1, 2020.

Etude de cohorte interventionnelle prospective de 130 patients (enfants et adultes)

- **Methotrexate (1 mg/kg/semaine chez enfants, 15-25 mg/semaine chez adultes) pendant 9 à 18 mois puis décroissance sur 6-12 mois** administré en cas de morphee profonde ; associé à corticothérapie générale pendant 2-3 mois si maladie sévère ou rapidement progressive
- **UVA-1 30-40 séances** délivrées si atteinte superficielle (*essentiellement morphées généralisées dans l'étude*)
- **Traitement topique** administré si morphées en plaques peu étendues

Réponse complète à 1 an : 63% dans le groupe Methotrexate vs 47% dans le groupe UVA-1 (pas de comparaison directe)

Récidive globale dans 1/3 des cas dans les 5 ans, plus précoce en cas de traitement par UVA-1 ; généralement sur les mêmes sites

Facteurs de risque de non-réponse ou de réponse partielle : âge élevé, activité de la maladie plus importante avant traitement, forme généralisée

Traitements systémiques : Methotrexate

Sur la base de ces études (et des autres non présentées), il est possible d'utiliser **dans les formes profondes** :

Chez l'adulte :

- **Methotrexate** 12,5-25 mg/semaine pendant 12 mois
- +/- **Prednisone** per os 1 mg/kg/j pendant 3 mois puis décroissance progressive

Chez l'enfant : (*Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plan*)

La décision de traitement doit se faire en concertation avec des pédiatres

1. Methotrexate en monothérapie 15 mg/m²sc/semaine
2. Methotrexate avec bolus de méthylprednisolone 30 mg/kg/j 3 jours de suite chaque mois pendant 3 mois
3. Methotrexate avec prednisone par voie orale 1 mg/kg/j pendant 1 mois puis décroissance progressive

Traitements systémiques : Methotrexate

Attention cependant :

- Dans 25 à 30% des cas, il n'y a **pas de résultats** du tout avec l'association corticoïdes et Methotrexate
- Chez environ **un tiers des patients, une récurrence survient à l'arrêt du traitement** :
la poursuite du traitement au long cours peut être responsable de toxicité, notamment chez l'enfant, et n'est pas à recommander

Pour mémoire : Methotrexate

Principales contre-indications

Infections sévères (tuberculose, VIH)
Insuffisance hépatique sévère
Insuffisance rénale sévère (DFG < 20 mL/min)
Immunodépression d'origine médullaire
Fibrose pulmonaire ou insuffisance respiratoire
Ethyisme chronique
Ulcère gastro-duodéal actif
Désir d'enfant
Grossesse et allaitement

Principaux effets secondaires

Asthénie
Nausées et vomissements
Alopécie modérée
Elévation des transaminases
Cytopénies d'origine centrale
Ulcérations des muqueuses et gastro-intestinales
Infections
Fibrose hépatique
Pneumopathie interstitielle

Pour mémoire : Methotrexate

Bilan pré-thérapeutique

NFS

Bilan hépatique : ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine totale

Albumine, électrophorèse des protéines

Créatinine

Sérologies VIH, hépatite B et C

βhCG (*chez la femme en âge de procréer*)

Radiographie de thorax

En cas de pathologie pulmonaire : scanner faible dose et EFR

Echographie hépatique (*Chez les patients obèses ou non-échogènes : Fibroscan*)

En cas d'échographie hépatique anormale, pratiquer en plus un Fibroscan et un dosage du pro-collagène III

Mise à jour du calendrier vaccinal (DTP, hépatite B) + vaccination anti-pneumococcique et anti-grippale

Pour mémoire : Methotrexate - suivi

Surveillance paraclinique

Bilan biologique à 15 jours, 1 mois puis tous les 2-3 mois comprenant :
NFS, ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine totale, Créatinine

Dosage du pro-collagène III tous les 6 à 12 mois OU Fibroscan tous les 1 à 2 ans

Contraception adaptée pour hommes ET femmes, à poursuivre 3 mois après l'arrêt du traitement pour l'homme, 1 jour chez la femme. Conception possible dès l'arrêt de la contraception

Vaccins vivants contre-indiqués (fièvre jaune, varicelle, rougeole)

Traitements systémiques : alternatives thérapeutiques

Aucun traitement systémique ne dispose de l'AMM pour le traitement des morphées et les données disponibles dans la littérature sont nettement insuffisantes pour statuer

Mycophenolate

3 études rétrospectives correspondant à 94 patients ont montré une réponse favorable sous Mycophenolate (mofetil ou acide)

Dans une étude de 2020 : **taux de réponse 85%** (vs 70% dans l'essai testant le Methotrexate, considéré comme le traitement de première intention)

Le MMF est utilisé dans les cas où le MTX est inefficace

Tolérance mesurée comme similaire entre les 2 traitements

Mais pas d'essai comparant directement MMF et MTX

Traitements par voie générale : alternatives thérapeutiques

Rituximab

Quelques case reports montrant une efficacité dans les morphées en échec des traitements habituels

Abatacept

Inhibition interaction CD80/86 avec CD 28 donc des CPA (cellules dendritiques et LB) avec lymphocytes T → diminution de l'inflammation et de la production d'anticorps
Quelques cas rapportant une efficacité surtout en cas de forme étendue ou profonde

Everolimus (inhibiteur de mTOR)

Efficacité modérée dans des cas de sclérodermie généralisée.
Place à définir

Photochimiothérapie extracorporelle

Imatinib et autres ITK

Traboulsi D *et al.*, Morphea associated with primary biliary cirrhosis and Waldenstrom macroglobulinemia: response to rituximab. *JAAD Case Rep.*, 2018, 4:784–7.
Adeeb F *et al.*, Early- and late-stage morphea subtypes with deep tissue involvement is treatable with Abatacept (Orencia). *Semin Arthritis Rheum.*, 2017, 46:775–81
Fage SW, Arvesen KB, Olesen AB. Abatacept improves skin-score and reduces lesions in patients with localized scleroderma: a case series. *Acta Derm Venereol.*, 2018, 98:465–6
Roux J *et al.*, Efficacité partielle du sirolimus dans un cas de morphée profonde pansclérotique avec fasciite. *Annales de dermatologie et de venerologie.* 2015;142:S644-S644.
Frumholtz L *et al.*, Treatment of Generalized Deep Morphea With Everolimus. *JAMA Dermatology.* 2016;152:1170-1172.
Pileri A *et al.*, Generalized morphea successfully treated with extracorporeal photochemotherapy, ECP, 2014
Coelho-Macias V *et al.*, Imatinib: a novel treatment approach for generalized morphea. *International Journal of Dermatology.* 2014;53:1299-1302

Traitements à visée fonctionnelle et esthétique

- **Kinésithérapie pour les morphées monoméliques** (lutte contre les rétractions tendineuses)
- Chirurgie réparatrice
- Infiltrations de produits de comblement (acide hyaluronique, fillers...) ou de toxique botulique, notamment dans les atrophies hémifaciales
inconvénients : nécessité de répéter les injections car labilité du produit, et risque de granulome
- Greffe autologue de tissu adipeux (lipo-filling ou lipostructure)

Traitements à visée fonctionnelle et esthétique

Greffe autologue de tissu adipeux

Les traitements systémiques sus-cités permettent de limiter la progression de la maladie mais les dégâts causés sur les tissus mous par les morphées profondes sont souvent irréversibles. Les morphées profondes, surtout lorsqu'elles sont situées sur le visage peuvent avoir un préjudice esthétique et fonctionnel

La greffe autologue de tissu adipeux consiste à prélever du tissu adipeux directement chez le patient et à le réinjecter dans les zones de sclérose.

Elle a un **effet de comblement** et un **potentiel régénératif** par apport de cellules souches. *Cette technique est également utilisée dans les cicatrices et les radiodermites*

Il s'agit d'une **véritable intervention chirurgicale**, réalisée le plus souvent sous anesthésie générale **par un chirurgien plasticien**, d'une durée allant de 30 minutes à 2 heures.

Dans les suites de l'intervention, on observe généralement un **œdème** aux points de ponction se résorbant en 5 à 15 jours et des **ecchymoses** se résorbant en 10 à 20 jours. Les régions opérées peuvent être **douloureuses** pendant quelques jours. Il faut donc tenir compte de la gêne sociale occasionnée en post-opératoire.

Après résorption de l'œdème et des ecchymoses, **les résultats commencent à apparaître après 2 à 3 semaines et sont véritablement appréciables après 3 à 6 mois**

Grefe autologue de tissu adipeux

Etales de l'intervention

1. Du tissu adipeux est prélevé sur un site donneur du patient à l'aide d'une canule d'aspiration
2. Etape de préparation du « greffon » : décantation et/ou centrifugation et/ou lavage-filtration
3. Injection des micro-particules de graisse à l'endroit du défaut, à l'aide de micro-canules, selon des directions multiples pour augmenter la surface de contact entre les cellules implantées et les tissus receveurs

Parmi les techniques de préparation du greffon, il est possible d'utiliser celle du « nano-fat ». Elle consiste à faire passer le tissu adipeux prélevé d'une seringue à une autre pour créer une destruction mécanique des adipocytes puis de le filtrer. Ainsi, la proportion de fraction vasculaire stromale (fraction contenant des cellules souches, des cellules endothéliales et mésenchymateuses) est plus importante. On augmente de ce fait le potentiel régénératif du greffon

(cf video)

Grefe autologue de tissu adipeux

Malgré une intervention bien conduite, un des principaux risques est le **taux de résorption, imprévisible**, allant de 25 à 75% à 1 an. Il est fonction du volume prélevé initial, de sa bonne manipulation et de l'état vasculaire du site receveur

→ souvent, **il est nécessaire de répéter la procédure plusieurs fois avant d'obtenir un résultat satisfaisant**

Pour essayer de limiter ce taux de résorption , plusieurs techniques :

- essayer de « sur-corriger » pour anticiper la résorption
- fragmenter le tissu adipeux à injecter, par les méthodes précisées précédemment

Lipo-filling atrophie hémifaciale de Parry-Romberg : avant/après
Collection Dr Baptiste Bertrand CHU Conception Marseille



Conclusion

- **Très peu d'études randomisées et contrôlées** dans la littérature
- Il est légitime de proposer un **traitement topique en cas de forme superficielle peu étendue sans atteinte extra-cutanée** et un **traitement systémique lorsque l'atteinte est plus sévère**
- Parmi les traitements topiques : dermocorticoïdes et analogues de la vitamine D
- Dans les formes plus étendues : on peut utiliser la photothérapie, le Methotrexate seul ou en association avec une corticothérapie générale. Des alternatives thérapeutiques ont été proposées dans la littérature
- Ne pas négliger les traitements à visée fonctionnelle dans les formes profondes
- Savoir proposer la greffe autologue de tissu adipeux, surtout en cas d'atteinte du visage