

Sclérodermie systémique (ScS)

DIAGNOSTIC POSITIF, CLASSIFICATIONS ET MALADIES ASSOCIEES

Plan

A- Affirmer le diagnostic

B- Classifier en vue d'établir un pronostic

C- Maladies associées

A- Affirmer le diagnostic

Diagnostic positif ?

Pas de test « gold standard » pour affirmer le diagnostic

Autrefois : laissé à l'appréciation et à l'expérience du clinicien

Plusieurs tentatives de classification pour définir des critères permettant d'affirmer le diagnostic, surtout pour permettre une meilleure comparabilité dans les études

Une des plus connue et longtemps utilisée : celle de l'ARA (*American Rheumatism Association*) datant de 1980, mais responsable d'un retard diagnostic car critères de sclérodermie surtout dans sa forme cutanée diffuse

Nouvelle classification en 2013 développée conjointement par ACR (*American College of Rheumatology*) et EULAR (*European League Against Rheumatism*) permettant de gagner en sensibilité et spécificité, respectivement à 91% et 92%

Classification ACR-EULAR 2013

Tableau 1. Critères de classification ACR-EULAR de la Sclérodémie Systémique

Domaine	Critères *	Score #
Épaississement cutané (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Épaississement cutané des doigts des mains s'étendant au-delà des articulations MCP	9
	Doigts boudinés	2
	Atteinte des doigts ne dépassant pas les articulations MCP	4
Lésions pulpaire (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Ulcères pulpaire digitaux	2
	Cicatrices déprimées	3
	Télangiectasies	2
Anomalies capillaroscopiques		2
Atteinte pulmonaire	HTAP et/ou fibrose pulmonaire	2
Phénomène de Raynaud		3
Anticorps spécifiques de la ScS	Anti-topoisomérase I Anticorps anti-centromères Anti-ARN polymérase de type III	3

Ces critères ne sont pas applicables si présence de **critères d'exclusion** :

- Sclérose qui n'a jamais touché les doigts
- Les symptômes peuvent être expliqués par un **autre syndrome sclérodermiforme** (*cf partie 3 du e-learning*)

Score total = addition de chaque item

Score total ≥ 9 : diagnostic de sclérodémie systémique

DONC en cas de suspicion clinique, réaliser :

- **capillaroscopie + anticorps anti-nucléaires**
- **puis bilan cardio-pulmonaire**

Biopsie cutanée

Au stade précoce

- Infiltrats mononucléés périvasculaires et périnerveux **dans le derme profond et l'hypoderme**
- Augmentation en nombre et en épaisseur des fibres collagènes au niveau du derme profond (derme superficiel et épiderme intacts)

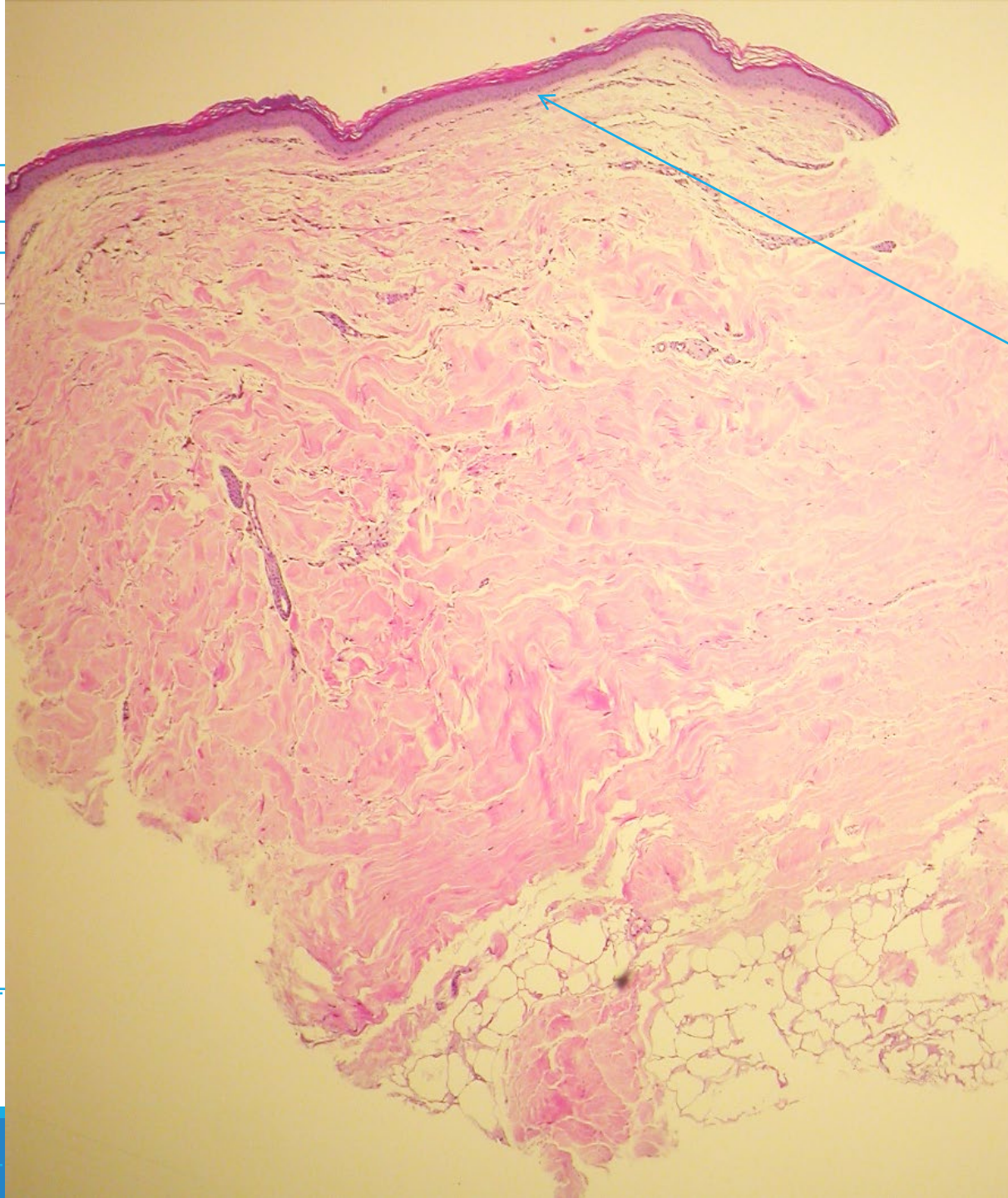
A un stade plus avancé

- Amincissement de l'épiderme et horizontalisation de la basale
- Invasion de l'ensemble du derme par des faisceaux de collagène très épais
- Epaissement et fragmentation des fibres élastiques (*colorées à l'orcéine*)
- Diminution voire disparition des infiltrats inflammatoires
- Vaisseaux peu nombreux, à parois épaissies et lumière rétrécie
- Disparition des follicules pilo-sébacés et glandes sudorales engainées par la fibrose

Epiderme

Derme

Hypoderme



HES, Obj x 2

Collection Pr Molinié CH Aix-en-Provence

Amincissement de l'épiderme et
horizontalisation de la basale

HES, Obj x 10

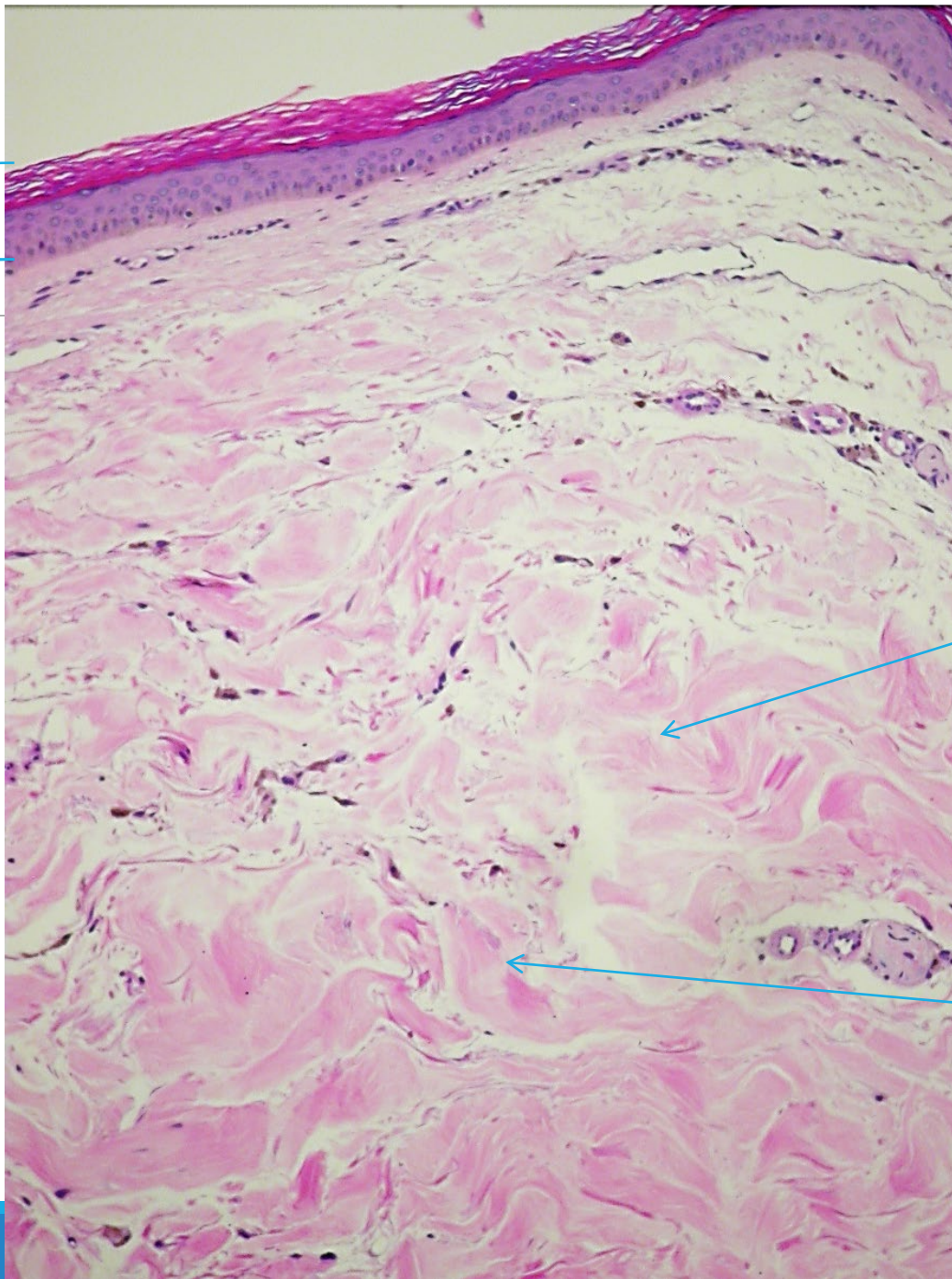
Collection Pr Molinié CH Aix-en-Provence

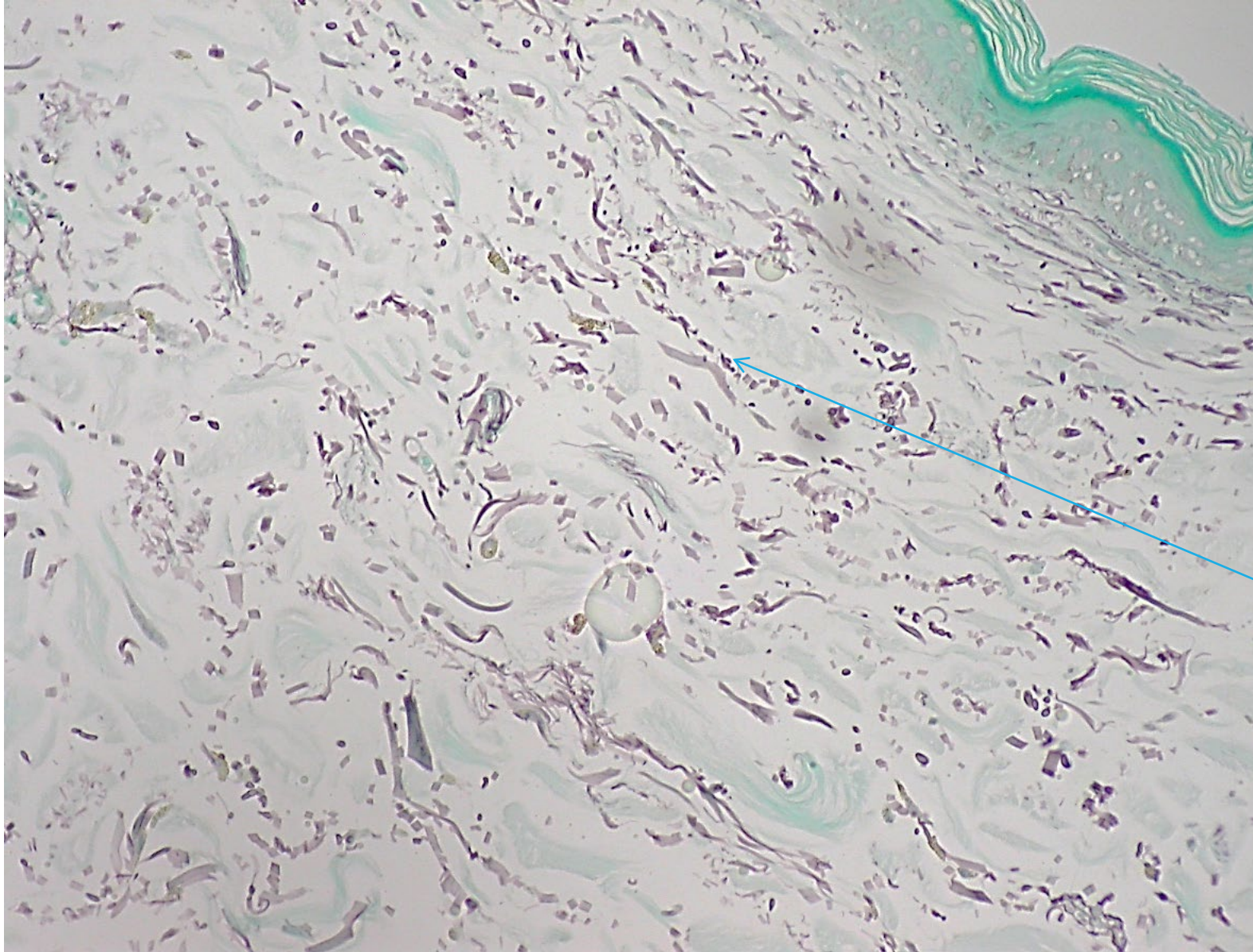
Epiderme

Derme

Invasion de l'ensemble du derme par des faisceaux de collagène très épais = fibrose du derme

Disparition des follicules pilo-sébacés et glandes sudorales engainées par la fibrose





Orcéine, Obj x 20
Collection Pr Molinié CH Aix-en-Provence

Fibres élastiques fragmentées et épaissies

Recherche d'auto-anticorps

La recherche d' Anticorps Anti-Nucléaires (AAN) par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEp-2 constitue le **test de dépistage immunologique de la SCS**

Ils sont positifs dans > 90% des cas à un titre > 1/160 ou 1/200 (valeur seuil qui dépend du laboratoire)

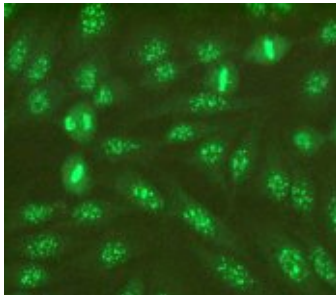
En cas d' AAN positifs : indication à caractériser la cible antigénique nucléaire reconnue par d'autres tests immunologiques, utilisant le plus souvent des tests ELISA ou des immunodots

Dans 20 à 30% des cas, il n'y a pas d'antigène cible retrouvé : *à recontrôler à distance car peuvent se positiver secondairement*

Auto-anticorps et ScS

Auto-anticorps les plus fréquents et utilisés comme critères positifs de classification en ScS = Anticorps « classiques »:

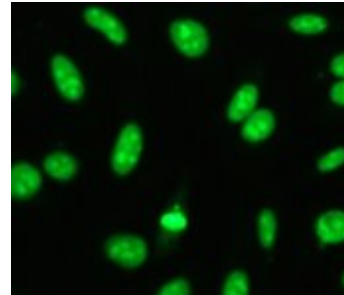
Anti-centromère (CENPA et B)
= ACA



*Aspect de la
fluorescence
sur HEP2*

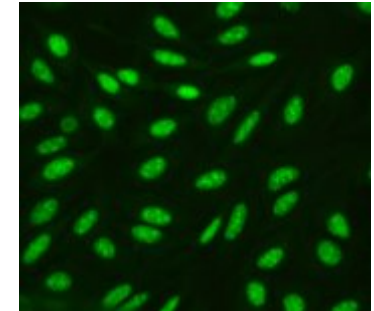
Fluorescence centromérique

Anti-topoisomérase (Scl-70)
= ATA



Fluorescence nucléolaire homogène

Anti-ARN polymérase III
(RP11 et 155) = ARA



Fluorescence nucléolaire mouchetée

La présence d'ACA, ATA ou ARA est mutuellement exclusive c'est-à-dire que les patients présentant des ATA ne possèdent pas d'ACA et vice-versa

Auto-anticorps et ScS

D'autres auto-anticorps **spécifiques** ont plus récemment été identifiés mais non utilisés comme marqueurs de classification de par leur **faible prévalence**

- Anti-fibrillarine (ou U3-RNP)
- Anti-Th/To
- Anti-NOR90

Certains auto-anticorps sont retrouvés mais **non spécifiques** car présents dans d'autres pathologies autoimmunes

- **Anti-U1 RNP** : **positifs** chez 35% des patients atteints de **lupus systémique** et dans la **connectivite mixte (ou syndrome de Sharp)**.

Nous décidons de ne pas traiter la connectivite mixte dans ce e-learning pour plus de clarté, certains symptômes se croisant avec ceux de la ScS

- **Anti-PM-Scl et anti-Ku** : positifs dans le **syndrome de chevauchement sclérodermie-(dermato)myosite**

Capillaroscopie

Gold standard : NVC (*Naifold videocapillaroscopy*) → seul instrument validé pour éviter variabilité inter-individuelle

Grossissement x 200

Au moins 2 champs adjacents de 1 mm au milieu du repli unguéal

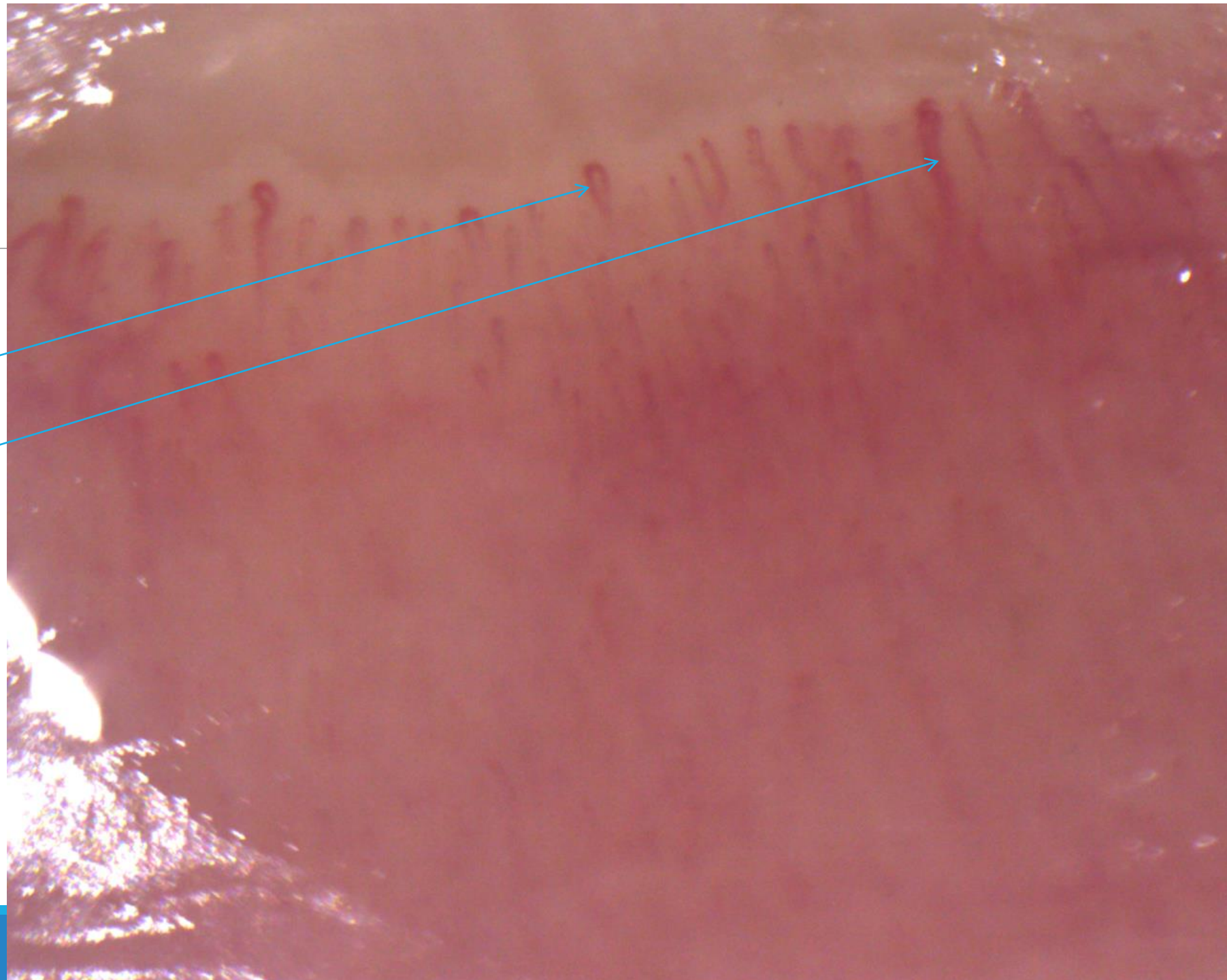
On utilise en pratique la classification de Cutolo :

Classification selon Cutolo	
Stade précoce (<i>early</i>)	Capillaires dilatés , mégacapillaires peu nombreux, quelques hémorragies, architecture préservée, pas de raréfaction capillaire évidente
Stade actif (<i>active</i>)	Raréfaction plus évidente mais restant modérée, mégacapillaires fréquents , nombreuses micro-hémorragies , peu de désorganisation, rares capillaires ramifiés
Stade tardif (<i>late</i>)	Désorganisation architecturale , raréfaction capillaire majeure avec larges zones avasculaires et capillaires ramifiés

Stade précoce

Capillaires dilatés

Rares mégacapillaires



Stade actif

Nombreuses micro-
hémorragies

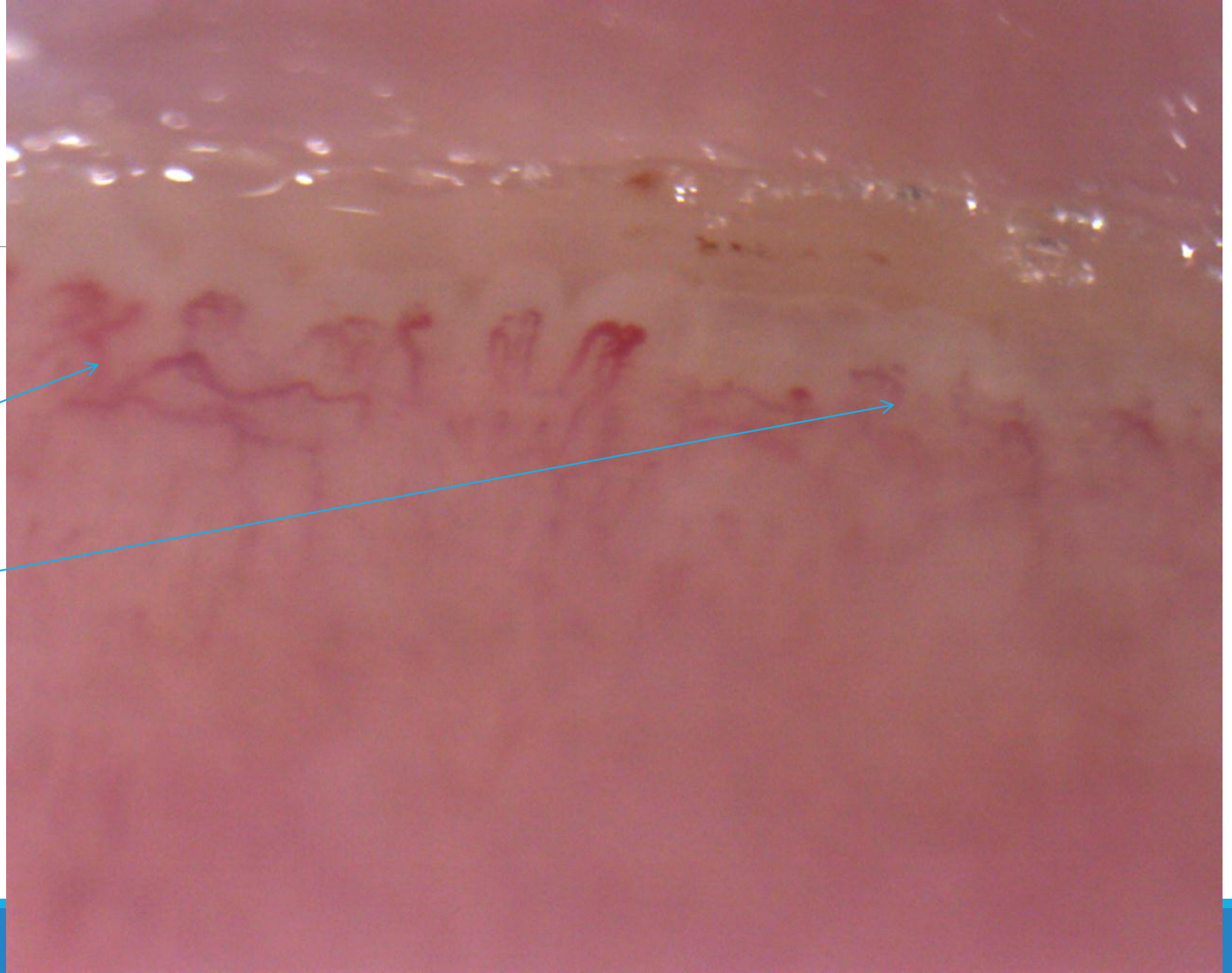
Nombreux
mégacapillaires



**Stade tardif :
Désorganisation
architecturale**

Capillaires ramifiés

Zones avasculaires



Capillaroscopie : quelle corrélation avec la clinique ?

Les patients ayant un **pattern « *late* » selon la classification de Cuttolo** en capillaroscopie présentent plus souvent une **forme cutanée diffuse** et des anticorps anti-Scl-70 positifs

Les patients ayant un **pattern « *late* » selon la classification de Cuttolo** en capillaroscopie présentent plus fréquemment des **ulcères digitaux** et des **complications pulmonaires, cardiaques ou musculo-squelettiques** que ceux avec un pattern « *early* »

Sclérodermie précoce/très précoce

Devant un **syndrome de Raynaud ASSOCIE A :**

- Des auto-anticorps spécifiques
- **Et/ou** des anomalies capillaroscopiques
- Sans autre manifestation



Evoquer une ScS dans sa forme précoce

Dans une étude de 2008

- Si les **3 critères** sont réunis : **65% développent une ScS patente dans les 5 ans** et 80% sur le long terme
- Au contraire, si le syndrome de Raynaud est isolé : seuls 1,8% développent une ScS

En 2011, proposition de critères pour le **diagnostic « très précoce »** (VEDOSS criteria)

Ajout des critères « doigts boudinés » et AAN positifs ; *en cours de validation*

Renforce le caractère prédictif de la capillaroscopie puisque le risque relatif de développer une ScS à 5 ans en cas de « pattern sclérodermie » est de 12 (IC 4-34) ; et de 40 (IC 14-117) si, en plus, les AAN sont positifs

Koenig M. *et al.*, Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis, *Arthritis Rheum*, 2008, 58 : 3902-3912

Cutolo M., Smith V. *et al.*, Preliminary analysis of nailfold capillaroscopy in the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS): the capi-vedoss experience, *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 : 65

Ingegnoli F. *et al.*, Outcomes, rates and predictors of transition of isolated Raynaud's phenomenon: a systematic review and meta-analysis, *Swiss Med Wkly*, 2017, 147 : p. w14506

B- Classifier en vue
d'établir un pronostic

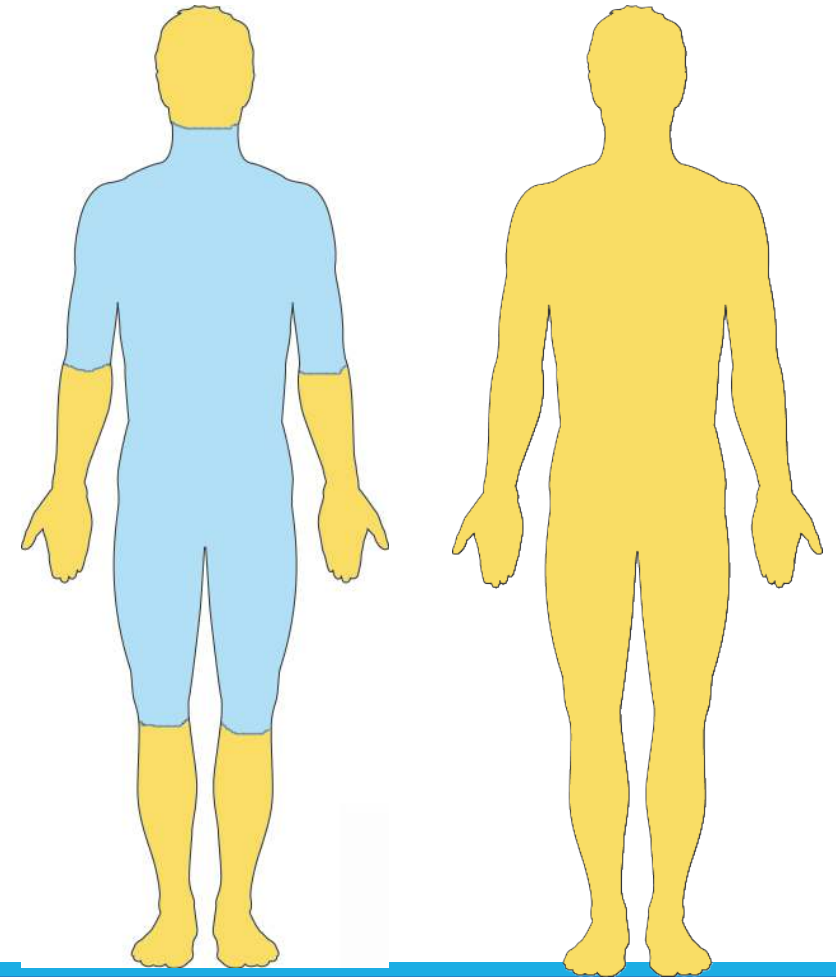
1- Classification selon atteinte cutanée

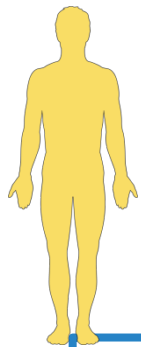
Par consensus, classification selon l'extension proximale de la sclérose cutanée :

- Si atteinte des mains, avant-bras et pieds ne remontant pas au-dessus des coudes et genoux : *Sclérodermie systémique cutanée limitée*
- Si atteinte du tronc et de la partie proximale des membres (au-dessus des coudes et au-dessus des genoux) : *Sclérodermie systémique cutanée diffuse*

Il s'agit de différents sous-types de ScS n'ayant pas le même pronostic

NB : La Sclérodermie sine scleroderma est une forme particulière dans laquelle il n'y a pas d'atteinte cutanée





1- Classification selon atteinte cutanée



ScS cutanée diffuse (40%)

Sujet jeune

Syndrome de Raynaud < 1 an avant les signes cutanés

Atteinte acrale et **proximale**

Crissements tendineux

Atteinte précoce et significative des viscères :

pneumopathie interstitielle, insuffisance rénale,
gastrointestinale, myocardique

Ac anti-topoisomérase I (Scl70) positif dans 30% des cas

Capillaroscopie: dilatations et destructions capillaires

**EN FONCTION DES ATTEINTES, ESPERANCE DE VIE ENGAGEE :
SURVIE DE 38% à 9 ANS (VS 72% SI PAS D'ATTEINTE VISCERALE)**

ScS cutanée limitée (60%)

Syndrome de Raynaud ancien

Atteinte cutanée **distale** ou absente

Atteinte tardive de la vascularisation pulmonaire (HTAP),
avec ou sans pneumopathie interstitielle

Calcinoses cutanées

Télangiectasies

Ac anti-centromère positif dans 70-80 % des cas

Capillaroscopie: dilatations capillaires sans zones désertes

SURVIE A 5 ANS 86%

Evolution

Forme cutanée diffuse : extension rapide de la sclérose cutanée, atteinte multi-organe, forme plus sévère, mortalité plus élevée

Forme cutanée limitée : Raynaud longtemps isolé, manifestations viscérales plus rares (*HTAP, manifestations digestives*)

Atteinte cutanée

- Lésions cutanées rapidement évolutives: **extension maximale en 1 à 5 ans** après le premier signe clinique (*en dehors du syndrome de Raynaud*)

Manifestations viscérales

- **Dans les 3 à 5 premières années surtout** (*musculaires, digestives, rénales, pulmonaires, cardiaques*)
- **Possible au-delà** (HTAP)

2- Classification selon le type d'auto-anticorps

Les auto-anticorps spécifiques peuvent être utilisés comme facteurs pronostics :

- **Anti-centromère** (CENPA et B) = ACA → plus fréquemment associés à la **forme cutanée limitée et HTAP**
- **Anti-topoisomérase** (Scl-70) = ATA → plus fréquemment associés à la **forme cutanée diffuse, PID et ulcères digitaux**
- **Anti-ARN polymérase III** (RP11 et 155) = ARA → plus fréquemment associés à la **forme cutanée diffuse et crise rénale sclérodermique**

Les Ac spécifiques permettent d'identifier des **formes plus à risque** de certaines complications viscérales **mais ces associations ne sont pas automatiques**

Par exemple : le patient peut présenter une forme cutanée limitée avec anti-topoisomérase positifs

C- Maladies associées

Syndrome de chevauchement ScS-(dermato)myosite

Les patients qui présentent à la fois les **caractéristiques cliniques de la ScS et de myosite** sont classés en « **syndrome de chevauchement (overlap syndrome) sclérodermie systémique-myosite** » appelé également **scléro-myosite**

Ils représenteraient jusqu'à 38% des cas de ScS

La littérature suggère qu'il s'agit d'une **entité à part entière** car le **pronostic, le degré d'atteinte systémique et les auto-anticorps** présents ne sont pas les mêmes

Y penser devant :

- un **déficit musculaire proximal et symétrique**, des **myalgies ou une atrophie musculaire** ; avec réflexes ostéo-tendineux et sensibilité normaux
- Parfois associés à des **signes cutanés de dermatomyosite**
- Sur le plan biologique : **augmentation des CPK et syndrome inflammatoire**

Ces patients ont plus de risque de développer une fibrose myocardique → surveillance accrue par ECG et ETT

Maladies associées

- Syndrome de Sjogren

Plutôt associée aux formes cutanées limitées - atteinte pulmonaire rare
Souvent anticorps anti-SSA (60kD) co-existant avec anti-centromère

- Lupus érythémateux systémique et syndrome des anti-phospholipides

Risque plus élevé de développer une atteinte des séreuses (péricardite, épanchement pleural), une atteinte pulmonaire, une glomérulonéphrite lupique, une leucoencéphalopathie ou une pancréatite

- Polyarthrite rhumatoïde

- Thyroïdite de Hashimoto

- Cholangite biliaire primitive : association à la forme cutanée limitée de la ScS constituant le syndrome de Reynolds, souvent asymptomatique

Cryoglobulinémie ?

Une **vasculopathie des petits vaisseaux** est un des **mécanismes principaux** des manifestations cliniques de la ScS

Une vascularite typique avec infiltrat inflammatoire des vaisseaux de plus gros calibre est moins fréquente et n'a été rapportée que dans quelques cas (vascularite à ANCA notamment)

Cette vascularite peut, rarement, être liée à la présence d'une **cryoglobuline mixte** et le terme de **syndrome de chevauchement sclérodermie systémique–vascularite cryoglobulinémique** a été proposé

Les **ulcères digitaux** sont très fréquents et **devraient faire évoquer le diagnostic**

Au contraire, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est rarement présente (10-15%) dans le peu d'études disponibles

Horino T, Overlapping Syndrome of Systemic Scleroderma and Cryoglobulinemic Vasculitis. Am J Med., 2019; 132 :e589-90.

Giuggioli D, et al., Systemic sclerosis and cryoglobulinemia: our experience with overlapping syndrome of scleroderma and severe cryoglobulinemic vasculitis and review of the literature, Autoimmun Rev., 2013, 12 : 1058-1063

Quéméneur T *et al.*, Systemic vasculitis during the course of systemic sclerosis: report of 12 cases and review of the literature, Medicine. 2013, 92 : 1-9

Ferri C, Mixed cryoglobulinemia, Orphanet J Rare Dis., 2008, 3 :25

Points clés

- Diagnostic positif sur **critères diagnostiques de la nouvelle classification de l'ACR-EULAR 2013**
- A la fois **cliniques** : sclérose, ulcères digitaux, télangiectasies, Raynaud, atteinte pulmonaire
- Et paracliniques : **auto-anticorps spécifiques** (anti-centromère, anti-topoisomérase I, anti-ARN pol III) et anomalies **capillaroscopiques**
- **Classification selon le degré d'extension cutanée : formes cutanées limitée et diffuse (+ sine scleroderma)**
- Forme limitée : la plus fréquente (environ 60%) ; forme diffuse : la plus sévère avec atteinte multi-organe
- **Les auto-anticorps permettent d'identifier des formes plus à risque mais les associations ne sont pas systématiques**
- **Syndrome de chevauchement sclérodermie-myosites (*overlap syndrome*)**: entité particulière au pronostic et degré d'atteinte systémique différents
- Association fréquente de la ScS à des **maladies auto-immunes, à rechercher : thyroïdite de Hashimoto, cirrhose biliaire primitive, lupus systémique, syndrome des anti-phospholipides, syndrome de Sjogren,...**