
Sclérodermie systémique (ScS)

EPIDEMIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS DE
SUSCEPTIBILITE



Plan

- A. Épidémiologie
- B. Physiopathologie
- C. Facteurs de susceptibilité

A- Epidémiologie

Incidence & Prévalence

Incidence : entre 8 et 56 cas/million d'habitants/an (sur la base de plusieurs études entre 2010 et 2019)

Prévalence : entre 132 et 228 cas/million d'habitants en France

soit **environ 6 000 - 9 000 patients en France**

Variable selon les études car maladie rare (prévalence faible)

Sexe et âge

Prédominance féminine : de 3 à 8 femmes pour 1 homme

Pic de fréquence d'âge au diagnostic : 45 - 65 ans

Chez l'enfant :

Extrêmement rare : représentent moins de 5% de l'ensemble des sclérodermies systémiques (1,5% avant l'âge de 10 ans)

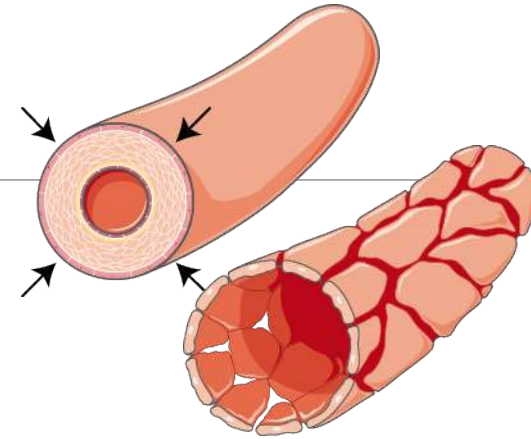
Syndrome de chevauchement ScS-dermatomyosite plus fréquent que chez l'adulte

Meilleur pronostic que chez l'adulte et atteinte viscérale rare (digestive, pulmonaire, cardiaque si présente)

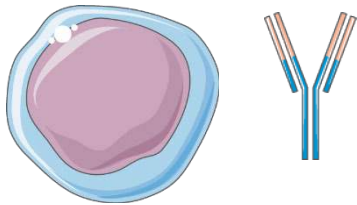
B- Physiopathologie

3 acteurs = 3 phases

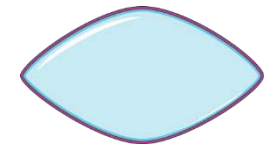
1- MICROCIRCULATION
phase précoce « vasculaire »



2- SYSTÈME IMMUNITAIRE
phase active
« inflammatoire »



3- FIBROBLASTES
phase tardive
« fibrosante »

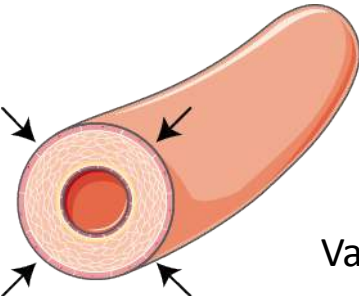
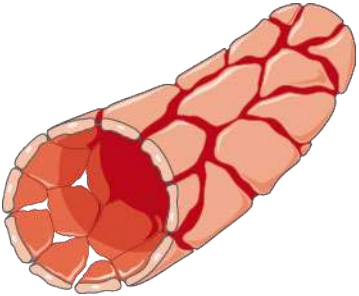
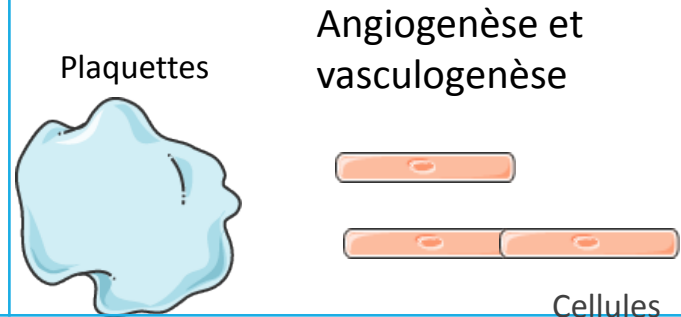


Dommages tissulaires et d'organes

Manifestations cliniques

1- Microcirculation – phase précoce

RAPPEL sur le réseau microcirculatoire = ensemble des capillaires, artérioles et veinules, de diamètre inférieur à 150-300 micromètres
Les artères et les veines appartiennent au réseau macrocirculatoire et constituent des voies de transit
Les capillaires font partie de la microcirculation et sont le siège d'échanges métaboliques entre le sang et les tissus voisins

Altération fonctionnelle	Altération structurelle	Mécanismes de “réparation”
 Vasoconstriction	 Ouverture des jonctions et apoptose des cellules endothéliales	 Plaquettes Angiogenèse et vasculogenèse Cellules endothéliales

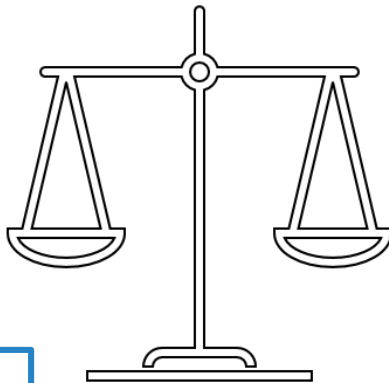
Succession d'étapes conduisant à un processus auto-entretenu et amplificateur

1- Microcirculation – phase précoce

Altération fonctionnelle

Rappel : Endothélium = tissu métabolique actif régulant le flux sanguin, le transport de nutriments, la balance coagulation/fibrinolyse et la migration des cellules sanguines

Balance équilibrée entre production de vasodilatateurs et vasoconstricteurs



VASODILATATEURS

NO
Prostacycline
CGRP
Sérotonine

VASOCONSTRICTEURS

Endothéline-1
PAF
Thromboxane

Chez patients atteints de ScS > dysfonction primitive de l'endothélium

Déséquilibre de cette balance → vasospasme



VASODILATATEURS

NO
Prostacycline
CGRP
Sérotonine

VASOCONSTRICTEURS

Endothéline-1
PAF
Thromboxane

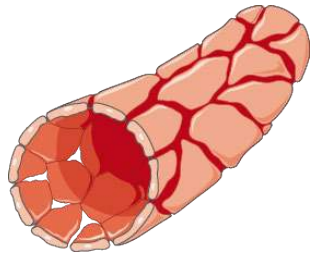
1- Microcirculation – phase précoce

Altération fonctionnelle

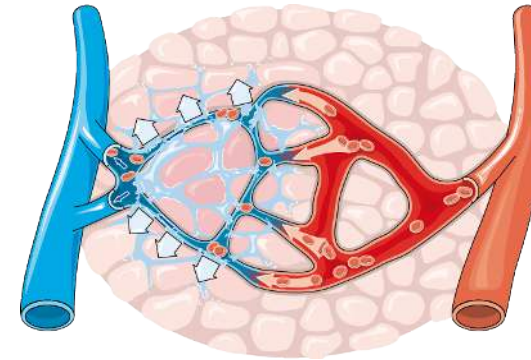
Altération structurelle

Les accès répétés de vasoconstriction sont toxiques pour la barrière endothéliale entraînant :

- une **ouverture des jonctions endothéliales**
- l'**apoptose des cellules endothéliales**



Endothelium : ouverture
des jonctions + apoptose



Perméabilité des vaisseaux :
oedème + microhémorragies
tissulaires

**CECI ENTRAINE UNE AUGMENTATION DE LA PERMÉABILITÉ DES MICROVAISSEAUX RESPONSABLE
D' ŒDÈMES ET MICROHÉMORRAGIES**

Le stress induit par cette altération structurelle dévie les voies métaboliques vers la **production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS)**

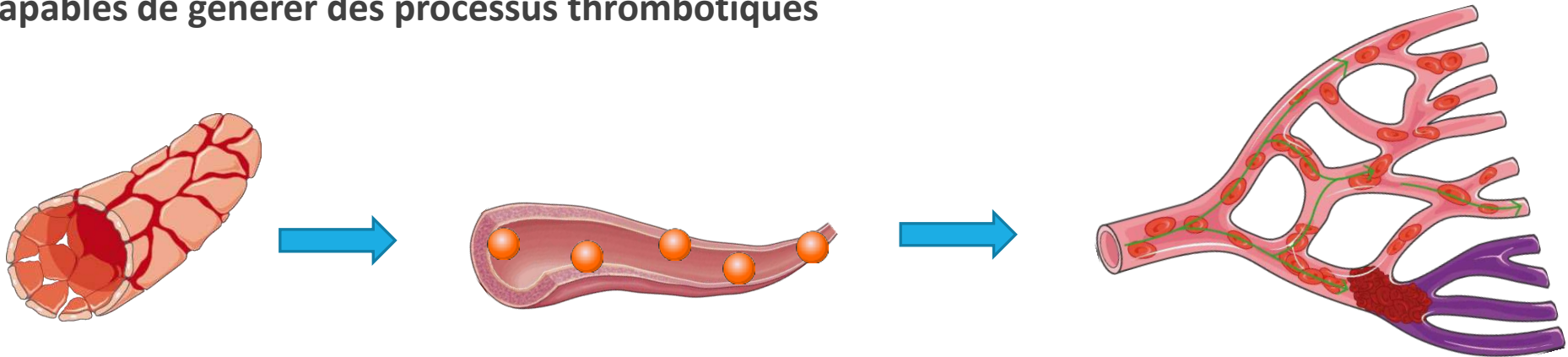
1- Microcirculation – phase précoce

Altération fonctionnelle

Altération structurelle

Des **microparticules dérivées des cellules endothéliales lésées** sont **libérées dans la circulation** sanguine

Ces particules sont riches en facteur tissulaire (facteur VII) et PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor-1), les rendant **capables de générer des processus thrombotiques**



LES MICROPARTICULES DERIVEES DES CELLULES ENDOTHELIALES LESEES PARTICIPENT A L'EXTENSION ET A L'AMPLIFICATION DU PHENOMENE ISCHEMIQUE PAR PROCESSUS THROMBOTIQUE DE PROCHE EN PROCHE

1- Microcirculation – phase précoce

Altération fonctionnelle

Altération structurelle

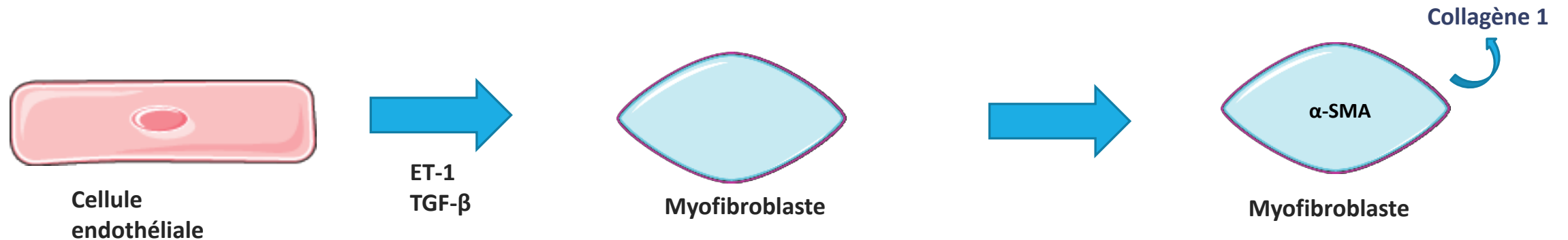
Concept de l'endothelial to mesenchymal cell transition (endo-MT) dans la Sclérodermie

Rappel de la trans-différenciation : perte pour une cellule de la capacité à exprimer ses marqueurs phénotypiques et donc sa morphologie

Les **cellules endothéliales lésées** expriment des molécules habituellement produites par les **cellules mésenchymateuses (myofibroblastes)** : **actine muscle lisse α (α -SMA)** et **collagène de type 1**

Ceci modifie l'architecture microvasculaire → les cellules endothéliales se transforment progressivement en myofibroblastes et ont alors une action profibrotique

Le processus semble médié par l'endothéline 1 (ET-1) et Transforming Growth Factor (TGF)- β



1- Microcirculation – phase précoce

Altération fonctionnelle

Altération structurelle

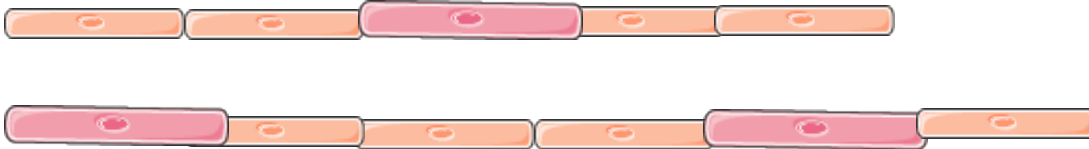
Mécanismes de “réparation”

Rappel :

Face à l'altération structurelle de l'endothelium et l'hypoxie induite, **2 mécanismes de réparation entrent en jeu** :

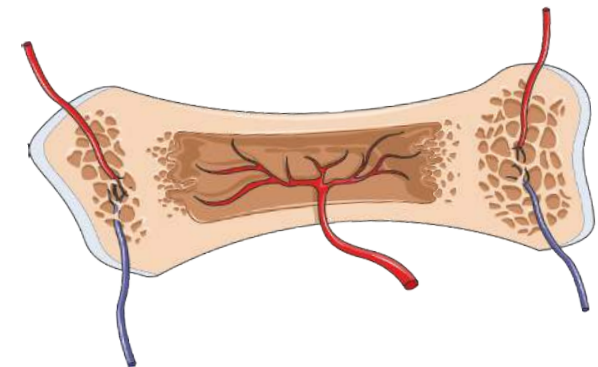
Angiogénèse

Réparation **locale** de l'endothelium pré-existant, à partir des cellules résidentes



Vasculogénèse

Production de néovaisseaux à partir de progéniteurs endothéliaux issus principalement de la moelle osseuse



1- Microcirculation – phase précoce

Altération fonctionnelle

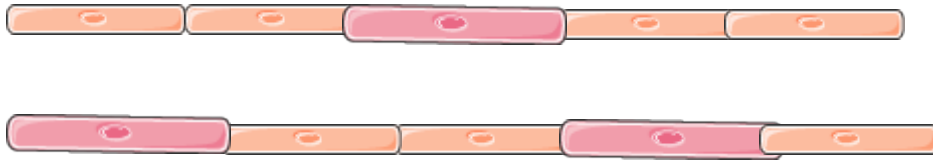
Altération structurelle

Mécanismes de “réparation”

Angiogénèse : production accrue par les cellules endothéliales lésées de 2 isoformes de VEGF

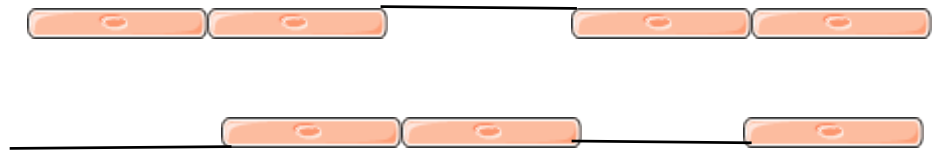
VEGF-A

Pro-angiogénique



VEGF-B

Anti-angiogénique



Dans la ScS : VEGF-B EST SUREXPRIME DANS LES CELLULES ENDOTHÉLIALES, LES FIBROBLASTES ET LES CELLULES INFLAMMATOIRES MONONUCLÉÉS PÉRIVASCULAIRES = **EFFET ANTI-ANGIOGÉNIQUE PRÉDOMINANT**

1- Microcirculation – phase précoce

Altération fonctionnelle

Altération structurelle

Mécanismes de “réparation”

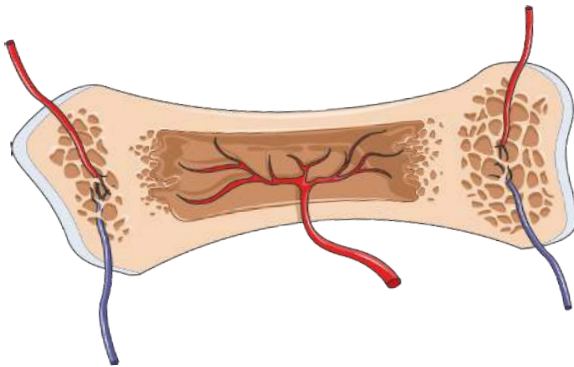
Vasculogénèse : production de néovaisseaux à partir de **progéniteurs de la moelle osseuse**

Les cellules progénitrices endothéliales dérivent d’une unique cellule souche multipotente présente dans la moelle osseuse, passant par différents stades de maturation

Dans la ScS, plusieurs hypothèses avancées

1/ défaut de mobilisation des progéniteurs endothéliaux en réponse à l’agression vasculaire liée à la maladie

2/ défaut de différenciation de ces progéniteurs endothéliaux, altération fonctionnelle



UN DEFAUT A LA FOIS DANS L'ANGIOGENESE ET DANS LA VASULOGENESE ENTRETIENT LE PROCESSUS PAR NON-RÉPARATION DE L'ENDOTHÉLIUM

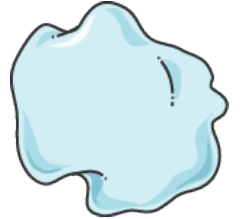
1- Microcirculation – phase précoce

Altération fonctionnelle

Altération structurelle

Mécanismes de “réparation”

Et les plaquettes ?



L'activation et l'agrégation plaquettaire est déclenchée par la brèche endothéliale et induit:

- Relargage de **thromboxane** (*vasoconstricteur*)
- Taux plus élevés dans le surnageant des plaquettes de patients atteints de ScS d'**endothéline-1** (*vasoconstricteur*) et **VEGF-B** (*anti-angiogénique*)
- Taux moins élevés en sérotonine (*vasodilatateur*)

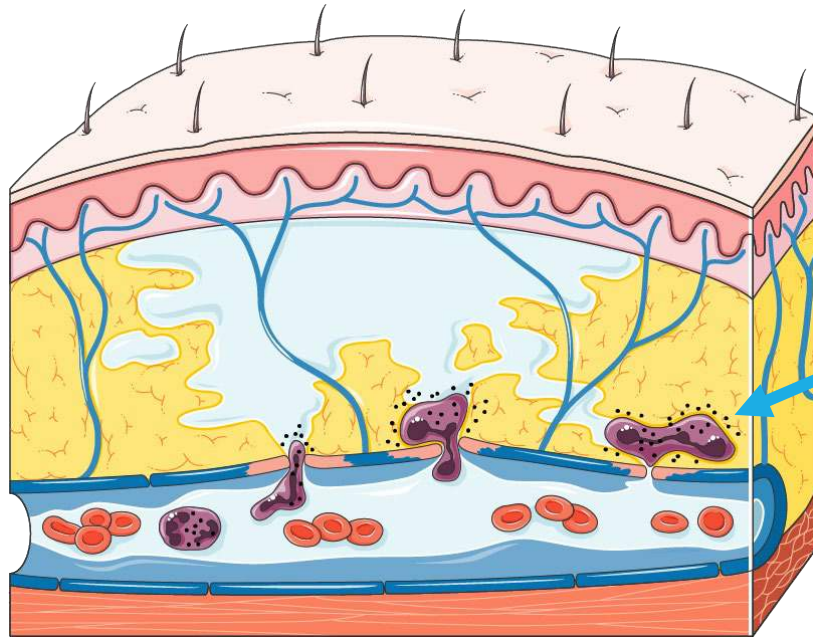
→ LES PLAQUETTES PARTICIPENT A L'ENTRETIEN DU PROCESSUS D'ALTERATION A LA FOIS FONCTIONNELLE ET STRUCTURELLE

2- Inflammation – phase active

Adhésion

Les cellules endothéliales lésées expriment des molécules d'adhésion (VCAM1, ICAM, E-Selectin) à leur surface

→ cela entraîne un **recrutement de cellules inflammatoires précurseurs** provenant de la circulation (« homing ») qui migrent à travers l'endothélium



Recrutement de cellules inflammatoires circulantes grâce aux molécules d'adhésion exprimées par les cellules endothéliales lésées

2- Inflammation – phase active

Adhésion

Lymphocytes T

- Les cellules inflammatoires recrutées comportent des lymphocytes T auxillaires, plutôt CD4+ dans la peau et des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ dans le poumon
- Les lymphocytes T CD4 sont plutôt Helper de type 2 (Th2)
- Il semblerait que :
 - **des lymphocytes T régulateurs circulants pourraient se transformer en lymphocytes T Th17 effecteurs** producteurs de cytokines inflammatoires
 - **des lymphocytes T régulateurs résidents de la peau pourraient se transformer en lymphocytes T Th2 effecteurs** producteurs de cytokines pro-fibrotiques

**→ LA RÉPONSE LYMPHOCYTAIRE EST DONC ESSENTIELLEMENT DE TYPE CD4 TH2 DANS LA PEAU,
CARACTÉRISÉE PAR LA PRODUCTION DE IL-4 ET IL-13**

2- Inflammation – phase active

Adhésion

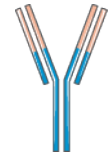
Lymphocytes T

Lymphocytes B

Il y a également un recrutement de lymphocytes B CD20+

Les lymphocytes B circulants chez les patients atteints de ScS sont plutôt de type naïfs et moins souvent de type mémoire

- **Les LB sont impliqués dans la physiopathologie de la Sclérodermie par la production de IL-6 et TGF- β**
- **Ils produisent des auto-anticorps** ciblant une multitude de cibles nucléaires, cytoplasmiques et extra-cellulaires, dont certains sont très spécifiques de la maladie (*cf partie « diagnostic, classifications et maladies associées »*)



2- Inflammation – phase active

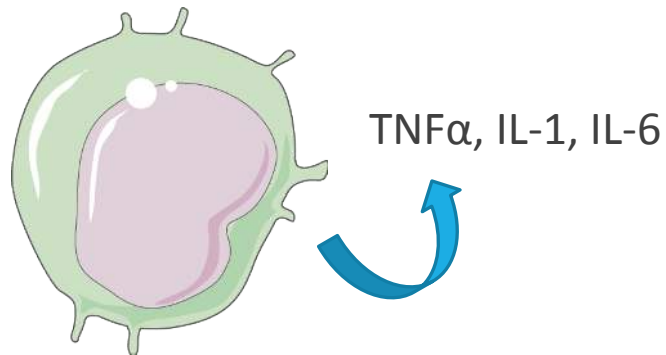
Adhésion

Lymphocytes T

Lymphocytes B

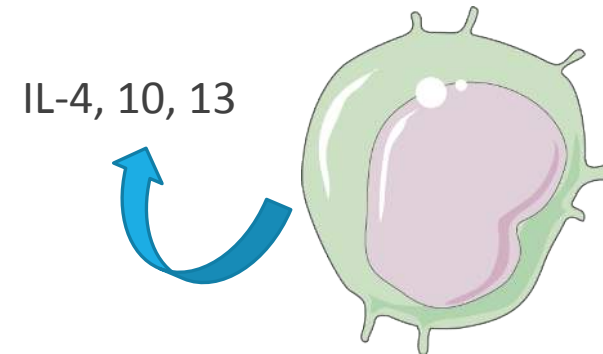
Macrophages

Il y a également un recrutement depuis la moelle osseuse de monocytes → **différenciation en macrophages de phénotypes différents** de par l'expression de marqueurs de surface = on distingue deux **polarisations, M1 et M2** :



Les Macrophages activés par la voie classique (M1)

Sont pro-inflammatoires et ont une action phagocytaire
(défense anti-microbienne et anti-tumorale)



Les Macrophages activés par la voie alterne (M2)

Sont anti-inflammatoires et pro-fibrotiques

Dans la ScS : **LES MACROPHAGES SONT PLUTÔT POLARISÉS M2, INDUCTEURS DE FIBROSE**
ILS SUPPRIMENT PARTIELLEMENT LA RÉPONSE DES MACROPHAGES M1 ET FAVORISENT LA SYNTHÈSE DE PROTÉINES
DE LA MATRICE EXTRA-CELLULAIRE PAR LA PRODUCTION D'IL-4, 10 ET 13

3- Fibrose – phase tardive

Production d'IL-4 et IL-13 par les lymphocytes T CD4 Th2 et les macrophages M2

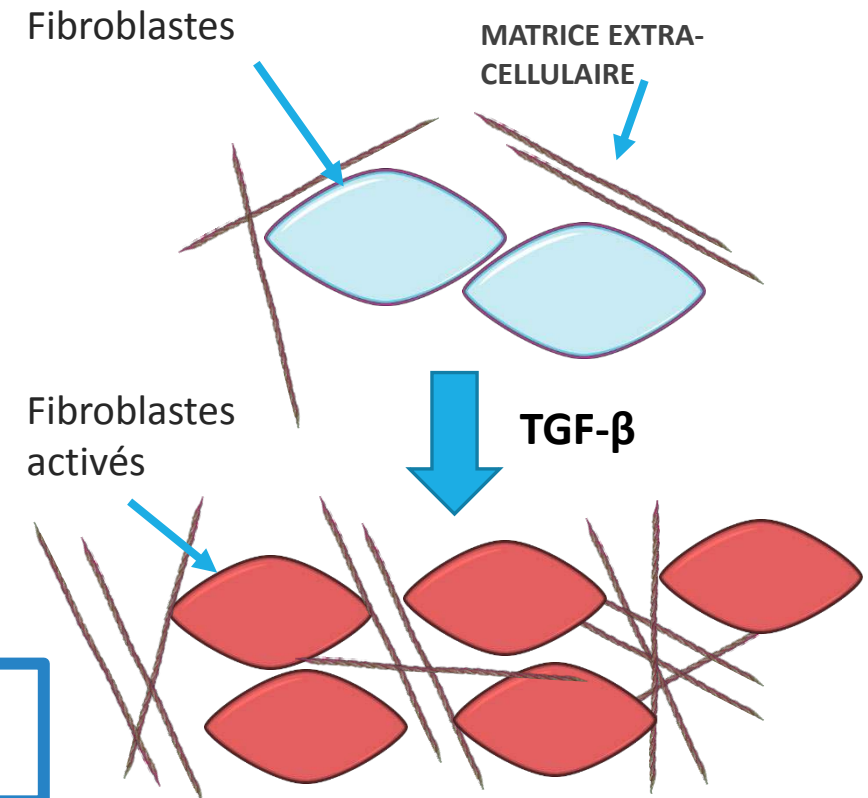


Production d'IL-6 et TGF- β par les lymphocytes B

ACTIVATION PATHOLOGIQUE DU FIBROBLASTE = CELLULE-CLE

Production de molécules pro-fibrotiques dont le chef de file est le **TGF- β** qui induit ensuite la sécrétion du **CTGF (Connective Tissue Growth Factor)** et **PDGF (Platelet Derived Growth Factor)** initiateur d'une **cascade "infernale", auto-entretenue**

PROLIFÉRATION DES FIBROBLASTES ET SYNTHÈSE EXCESSIVE DE MATRICE EXTRA-CELLULAIRE



3- Fibrose – phase tardive

TGF- β induit aussi la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes



Les myofibroblastes sécrètent 3 fois plus de protéines de la MEC (collagènes, élastines, glycosaminoglycanes, tenascine, fibronectine) que les fibroblastes

**LES MYOFIBROBLASTES AMPLIFIENT LA SURPRODUCTION DE MATRICE EXTRA-CELLULAIRE
RESPONSABLE DE LA FIBROSE TISSULAIRE**

En parallèle : stress oxydatif

L'altération de l'endothélium dans la sclérodermie entraîne des phénomènes ischémiques

Le stress induit par l'ischémie est responsable d'une déviation des voies métaboliques vers la **production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS)**

Par ailleurs, le PDGF produit en excès par les fibroblastes active la **voie ERK1/2**. Cette voie induit la phosphorylation de la **NADPH oxidase**, qui stimule la production de ROS.

L'activation de la voie ERK1/2 combinée à de **hauts niveaux de ROS** entraînent une non-dégradation de la **protéine Ras** par le protéasome. Or cette protéine, pro-oncogène favorise la prolifération cellulaire des fibroblastes → **phénomène auto-entretenu**

Les conséquences de la production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont donc :

- Un **effet profibrotique par stimulation des fibroblastes et de la synthèse de MEC**
- Une **altération de l'ADN par action directe des ROS**

LE STRESS OXYDATIF INDUIT PAR L'ISCHEMIE PARTICIPE A LA FORMATION DE LA FIBROSE

C- Facteurs de susceptibilité

Observations : des variations selon région et/ou origine ethnique

Les patients hispaniques et afro-américains semblent présenter plus souvent une atteinte sévère (atteinte cutanée diffuse, ulcères digitaux, atteintes viscérales) que les patients caucasiens

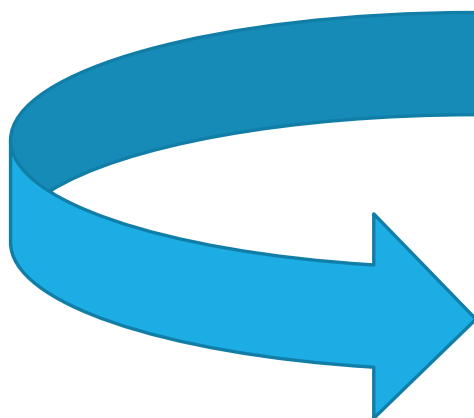
- Incidence plus faible en Argentine qu'aux Etats-Unis ; et incidence élevée en Europe et notamment en Suède → **suggère un gradient Nord/Sud**
- Incidence très faible à Taiwan, en Corée du Sud et au Japon → population asiatique serait épargnée
- En France : incidence plus forte en Alsace qu'en Lorraine ou Seine Saint Denis

→ **suggère le rôle de facteurs d'environnement ou du type de population**



1- FACTEURS GENETIQUES

2- FACTEURS
ENVIRONNEMENTAUX



Sclérodermie systémique



1- Facteurs génétiques

- **Prédisposition familiale** : *prévalence estimée à 1,6% chez les apparentés au 1^{er} degré aux Etats-Unis contre 0,026% dans la population générale*

Risque de développer une sclérodermie **13 fois plus important chez apparentés au 1^{er} degré** que dans la population générale

- **« Terrain auto-immun »** : les patients atteints de sclérodermie ont plus fréquemment un membre de leur famille atteint d'une maladie auto-immune de type Sclérodermie ou autre maladie autoimmune

1- Facteurs génétiques

Association avec de **nombreux polymorphismes génétiques** portant sur les gènes codant pour :

- Les **acteurs vasculaires** : VEGF
- L'**inflammation** : cytokines, récepteurs de cytokines, chemokines
- L'**immunité** : certains HLA de classe II HLA DQB1, DRB1 et DQA1
- Des **facteurs régulateurs de l'immunité** : IRF5 (*interferon regulatory factor 5*) , STAT4 (*signal transducer and activator of transcription 4*), TNFAIP3, CD247

2- Facteurs environnementaux

Facteurs d'origine professionnelle

A rechercher à l'interrogatoire par élaboration du **curriculum labori**

○ Exposition à la SILICE

Rapporté pour la première fois en 1957 par Erasmus (mines d'or)

Syndrome d'Erasmus = association ScS + silicose

Mais la ScS peut être en lien avec l'exposition à la silice sans silicose associée

Risque relatif = 25 - Temps moyen d'exposition : 14-28 ans

Penser à la consultation de médecine du travail pour **déclaration en MALADIE PROFESSIONNELLE** (tableau 25 bis), permettant une indemnisation du patient

○ Exposition aux solvants (white spirit, trichloréthylène, solvants aromatiques, solvants chlorés, cétones) par voie inhalée ou percutanée

Risque relatif = 2-3

A déclarer comme "maladie à caractère professionnel » pour un jour obtenir le statut de « maladie professionnelle »



2- Facteurs environnementaux

Facteurs d'origine NON professionnelle

- Rôle suggéré de l'exposition aux **métaux lourds** : fumées de soudage ; taux plus élevés dans le sang d'antimoine, cadmium, plomb, mercure, molybdène, palladium, zinc
- *Tabac ?* : pas d'association démontrée

FACTEURS GENETIQUES

HLA
Gènes cibles de
susceptibilité

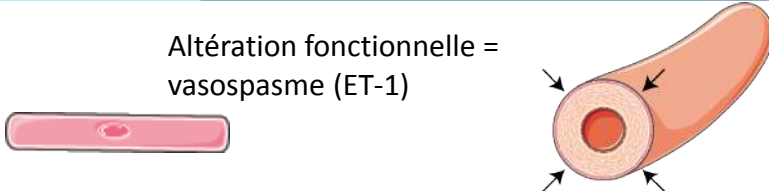
Terrain familial
auto-immun

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Travail : silice,
solvants

Métaux lourds

Altération fonctionnelle =
vasospasme (ET-1)



Adhésion : ICAM, VCAM,
sélectines

LT CD4+ Th2 = production IL-4 et
IL-10



Activation fibroblastes par TGF- β
= production de TGF- β ,
transformé en CTGF = processus
auto-entretenu

ENDOTHELIUM

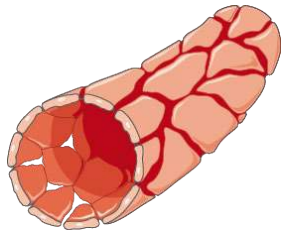
phase précoce « vasculaire »

SYSTÈME IMMUNITAIRE

phase active « inflammatoire »

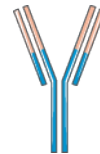
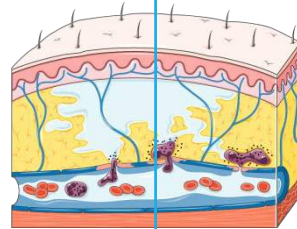
FIBROBLASTES

phase tardive « fibrosante »

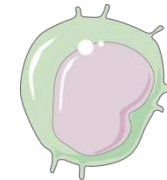


Altération structurelle =
apoptose, ouverture jonctions =
œdème, hémorragies
Endo-MT

Mécanismes de défense
défectueux : VEGF-B,
vasculogénèse (cellules souches
issues de la moelle)

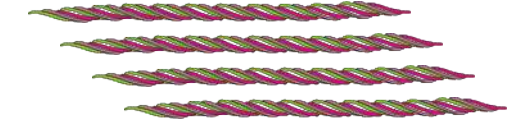


LB CD20+ = production IL-6, TGF- β
et auto-anticorps



Macrophages M2 = production
d' IL-4, 10 et 13

Production excessive de MEC



Transformation en myofibroblastes
= production de MEC augmentée



Stress oxydatif modéré

Stress persistant et hypoxie

Vasculopathie et fibrose

Bibliographie incontournable

1. Cutolo M, Soldano S, Smith V, Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights, *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15 :753-764
2. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009; 360 :1989-2003
3. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis, *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018; 32 :223-40
4. Dumoitier N, Lofek S, Mouthon L. Pathophysiology of systemic sclerosis: State of the art in 2014. *La Presse Medicale*. 2014; 43:e267-e278
5. Timothy R D J Radstake, Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies *CD247* as a new susceptibility locus, *Nature Genetics*. 2010; 42 :426-429
6. Rubio-Rivas M, Moreno R, Corbella X., Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017; 36 : 569-582