

Syndromes sclérodermiformes acquis diffus

AUTRES

Plan

- A. Fibrose systémique néphrogénique
- B. Forme sclérodermique de la GVHD chronique
- C. Syndromes sclérodermiques médicamenteux et toxiques

A- Fibrose systémique néphrogénique

Plan

1. Terrain et pronostic
2. Atteinte cutanée
3. Atteinte systémique
4. Histologie
5. Etiopathogénie

1- Terrain et pronostic

Sujets en **insuffisance rénale sévère**, dialysés ou non, chronique dans 90% des cas, aigue dans les 10% restants

Pronostic sombre : 1/3 décès, 1/3 aucune amélioration

Il repose sur l'extension de l'atteinte cutanée et des atteintes viscérales

Quelques patients sont en rémission après amélioration de la fonction rénale ou arrêt de la dialyse

Le traitement qui semble avoir montré une efficacité est la **photochimiothérapie extracorporelle**

2- Atteinte cutanée

Début souvent **sur les membres inférieurs** par des **tuméfactions œdémateuses** disparaissant progressivement, remplacées par des **plaques ou papules confluentes et indurées brunâtres « en peau d'orange »** parcourues de sillons profonds

Prurit et sensation de brûlure

Les lésions deviennent jaunâtres à la vitropression

Evolution ascendante avec atteinte constante des membres inférieurs, des membres supérieurs dans 77% des cas et parfois du tronc (30%) - **Visage et cou épargnés**

Diagnostics différentiels :

- Scléromyxoedème : souvent atteinte du visage
- Scléroedème de Buschke : atteinte prédominante de la partie supérieure du tronc, pas de papules

3- Atteinte systémique

Plus fréquente en cas d'atteinte cutanée étendue

Atteinte musculaire :

- induration des muscles des jambes, cuisses et avant-bras sans déficit
- épaissement des tendons responsable d'une limitation des amplitudes articulaires sans synovite ou arthrite
- Polyneuropathie sensitivo-motrice

Atteinte fibrosante du myocarde, péricarde, plèvre, poumon, diaphragme : *cas autopsiques*

4- Histologie

Épaississement de l'ensemble du derme par de gros faisceaux de collagène (fibrose)

Dépôts de mucine

Nombreuses cellules fusiformes et dendritiques

5- Etiopathogénie

Facteurs de risque identifiés

- Doses élevées d'EPO
- Lésions endothéliales récentes (thromboses, chirurgie pour pose de fistule)
- Dépôts de cations métaux dans les tissus : traitement par fer intraveineux, maladies hépatiques chroniques souvent associées à une surcharge en fer, hyperparathyroïdie
- Acidose métabolique

5- Etiopathogénie

Plusieurs arguments plaident pour une responsabilité du gadolinium :

- *Études épidémiologiques* : presque tous les malades ont été exposés au gadolinium 2 jours à 3 mois avant (gadodiamide surtout)

Ce sont des gadoliniums linéaires instables avec possibilité de transmétallation de l'ion Gd^{3+} , toxique, avec d'autres cations (Fe^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+}) si le gadodiamide reste longtemps dans l'organisme (cas des patients insuffisants rénaux sévères)

Présence de dépôts de Gd dans les tissus atteints, proches de dépôts de Ca, Fe, Zn

- *Modèles animaux* : des injections IV de gadolinium permettent de reproduire une fibrose proche de la FSN

5- Etiopathogénie

Dorénavant, classification selon 3 groupes des produits de contraste selon l'ANSM → chez l'insuffisant rénal sévère (DFG < 30 mL/min)

- Haut risque : Omniscan, Optimark, Magnevist → contre-indiqués
- Risque intermédiaire : Primovist, Vasovist, Multihance → déconseillés
- Risque faible : Dotarem, Prohance, Gadovist → à utiliser avec précautions

Depuis l'application de ces mesures, aucun cas de FSN n'a été publié

B- Forme sclérodermiforme de la GVHD chronique

Forme sclérodermiforme de la GVHD chronique

La **GVHD (Graft versus Host disease)** est une des **complications de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques** liée à une action cytotoxique exercée par les lymphocytes T du donneur sur les tissus du receveur. Elle est aigue lorsqu'elle survient dans les 100 premiers jours post-greffe, **chronique lorsqu'elle se développe après le 3^{ème} mois**. La GVH cutanée chronique peut être sclérodermiforme et/ou lichénoïde.

La forme sclérodermiforme débute par des plaques de type morphées évoluant vers des placards indurés blanc-jaunâtre à contours mal limités
Elle peut être **généralisée OU limitée** aux grands plis et aux membres inférieurs

Possible atteinte oculaire (syndrome sec avec blépharoconjonctivite) et des muqueuses (microstomie, érosions buccales et génitales)

Traitements disponibles : immunosuppresseurs, photophérèse extracorporelle, photothérapie, rétinoïdes

C- Syndromes
sclérodermiformes
médicamenteux et toxiques

Syndromes sclérodermiformes médicamenteux et toxiques

Des cas ont été publiés dans la littérature mais l'imputabilité des molécules incriminées est souvent discutable

Médicaments	Toxiques
Bléomycine	Silice
Taxanes (docétaxel, paclitaxel)	Solvants chlorés, hydrocarbures aromatiques
Gemcitabine	Chlorure de vinyle
5-fluorouracile	Résines époxy
Doxorubicine-cyclophosphamide	Huile toxique espagnole (huile de colza dénaturée)
Anorexigènes	L-tryptophane
Methysergide	
Carbidopa et 5-hydroxytryptophane	
Sotalol et iode radioactif	
Balicatib	

Syndrome de l'huile toxique (ou frelatée)

Décrit en 1981 en Espagne : catastrophe sanitaire → intoxication par la consommation d'huile de colza dénaturée, plutôt destinée à un usage industriel, vendue frauduleusement comme de l'huile d'olive

Tableau clinique et biologique:

- Début brutal associant pneumopathie atypique, rash, myalgies et hyperéosinophilie
- Après 2 à 4 mois : arthrites, myalgies, œdèmes sous-cutanés de la face et des membres, élévation des IgE totales
- Passage à la chronicité au 4^{ème} mois chez 25% des malades : sclérose cutanée, polyneuropathie périphérique

Syndrome myalgies-éosinophilie

Décrit en 1989

Lié à la consommation de L-tryptophane contenu dans des compléments alimentaires de mauvaise qualité

Aujourd'hui interdit sur le marché

Tableau identique au syndrome des huiles toxiques

Bibliographie

Schaffer JV, McNiff JM, Seropian S, Cooper DL, Bologna JL. Lichen sclerosus and eosinophilic fasciitis as manifestations of chronic graft-versus-host disease: expanding the sclerodermoid spectrum. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):591-601.

Haustein UF, Haupt B. Drug-induced scleroderma and sclerodermiform conditions. *Clin Dermatol*. 1998;16(3):353-366.

Francès C, Senet P, Lipsker D. Fibrose systémique néphrogénique [Nephrogenic systemic fibrosis]. *Rev Med Interne*. 2011;32(6):358-362.

Bernstein EJ, Schmidt-Lauber C, Kay J. Nephrogenic systemic fibrosis: a systemic fibrosing disease resulting from gadolinium exposure. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(4):489-503.

Sieber MA, Lengsfeld P, Walter J, et al. Gadolinium-based contrast agents and their potential role in the pathogenesis of nephrogenic systemic fibrosis: the role of excess ligand. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(5):955-962.

Auffranc JC, Berbis et al. Sclerodermiform and poikilodermal syndrome observed during treatment with carbidopa and 5-hydroxytryptophan, *Ann Dermatol Venereol*. 1985;112 :691-692