

Prise en charge des
sclérodermie systémique :

Quoi de neuf ?

Introduction

La Sclérodermie systémique est une affection auto-immune généralisée du tissu conjonctif, des artérioles et des microvaisseaux ; caractérisée par la survenue de **phénomènes de fibrose et d'oblitération vasculaire.**

Deuxième connective en dermatologie après le LES

- Asie 20-80/Million d'habitants
- France 160/Million d'habitants
- USA 260/Million d'habitants

Pathogénie : 04 phénomènes

- Le dysfonctionnement des fibroblastes se caractérise par une activation incontrôlée de la voie du **Transforming Growth Factor β (TGF- β)**, une synthèse inadaptée de **Connective Tissue Growth Factor (CTGF)** et de radicaux libres favorisant la synthèse de la matrice extracellulaire en excès.
- Les cellules endothéliales synthétisent en excès **l'endothéline 1, puissant vasoconstricteur et contribution à l'activation des fibroblastes**

Pathogénie : 04 phénomènes

- Des taux d'interleukine 4, **cytokine profibrosante**, sont trouvés dans le plasma et le sérum de malades atteints de sclérodermie systémique.
- Des **auto-anticorps** sont détectables dans le sérum (Antic Scl70, Anti RNP, Anti ARV polymérase III de la majorité des patients atteints de sclérodermie systémique).

Pathogénie : conséquences

- Les différents stimuli vont entraîner ***des lésions vasculaires*** avec activation secondaire ou initiale des cellules de l'immunité innée (cellules dendritiques, macrophages)
- Activation de l'immunité adaptative (lymphocytes T Th2) avec production de ***cytokines Th2 pro-fibrotiques (à l'origine de la fibrose)***, de lymphocytes B avec production ***d'auto-anticorps*** potentiellement pathogènes.

Sclérodermie : nouveauté depuis 5 ans

- Diagnostic : nouveaux critères en 2013
- Thérapeutique : nouvelles molécules (**efficacité !?**)

Diagnostic : Critères de l'ACR de 1980

Critère majeur : Sclérodermie cutanée proximale *

*sclérose cutanée remontant vers la racine des membres au-delà des articulations métacarpo- et/ou métatarsophalangiennes

Critères mineurs

- Sclérodactylie
- Cicatrice pulpaire ou ulcérations digitales
- Fibrose pulmonaire des bases

DC= critère majeur ou deux critères mineurs : spécificité = 98% ; sensibilité : 90%



Diagnostic : critères EULAR (European League Against Rheumatism)

Critères	Score
Epaississement cutanés des doigts des 2 mains remontant au-delà des articulations métacarpophalangiennes	9
Doigts boudinés	2
Sclérodactylie remontant au-delà des articulations interphalangiennes proximales	4
Ulcères digitaux	2
Cicatrices pulpaire	3
télangiectasies	2
Anomalies capillaroscopiques du lit de l'ongle	2
Hypertension pulmonaire et/ou pneumopathie interstitielle	2
Ac anticentromère et/ou antitopoisomérase I et/ou Ac anti-Scl 70 et/ou Ac anti-RNA polymérase III	3
Dc = ACR/EULAR : minimum 9 points	

Diagnostic : critères ACR/EULAR

Nouveaux critères : inclusion des éléments de physiopath

- Vasculopathie
- Fibrose
- Présence des autoanticorps
- Sensibilité et spécificité de ces critères : 95% et 93%

Hoffman (cohorte en Europe du Nord) : série de 425 patients
sensibilité de 96% contre une spécificité de 90% (*J Rheumatol 2015*)

Série canadienne : sensibilité de 98%, spécificité de 88% (*Arthritis Care & Research 2015*)

Facteurs pronostiques

- Ulcères digitaux associés à l'élévation de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) . *Mihai et al. Ann Rheum Dis 2015*
- Une PAPS ≥ 36 mmHg associée de décès : RR= 3, 02 (IC 95% 1,91-4,78) (*Hallucha et al. Rheumatology 2015*)

Prise en charge

Principes : la prise en charge s'effectue selon une approche multidisciplinaire

Buts du traitement

- Stabiliser affection
- Eviter la survenue de complications

Moyens

- ***Moyens non pharmacologiques***
- Protection contre le froid, éviter le tabac
- Soins locaux pour les ulcérations

Prise en charge

Moyens pharmacologiques

Ils comportent des traitements symptomatiques et des traitements de fond

Traitement symptomatique

- Les vasodilatateurs : les inhibiteurs calciques (Nifedipine , le diltiazem ou la Nicardipine ou encore l'Amlodipine)
- Les antagonistes de récepteurs endotheline : le Bosentan.
- L'Iloprost est un analogue de la prostacycline, (Iloprost *) 0.1 mg / ml est utilisé sous forme de perfusion 6 H (5 à 20 jours),
- Le Sildenafil est un inhibiteur de 5 phosphodiesterase utilisé à 50 mg/J
- Parmi les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le Captopril est l'un des plus utilisés.

Prise en charge

Traitement de fond

- Il est constitué par les Immunomodulateurs comme la **D- Pénicillamine** , le **Methotrexate** (15 mg/ sem), la **Ciclosporine A** (2.5 mg/ Kg /j), le **Mycophénolate mofétil** .
- Corticothérapie associée aux immunosuppresseurs dans les atteintes pulmonaires
- Les moyens chirurgicaux consistent en une transplantation cardio-pulmonaire ou rénale .

Prise en charge : l'efficacité des médicaments en question

- Etude randomisée Sédinafil vs placebo dans les UD pas différence sur le temps de guérison (*Hachula et al. Ann Rheum Dis 2015*)
- Mais association Bosentan et sédinafil vs placebo = un temps de guérison plus court (RR= 1.75)
- Essai randomisé : Ambrisentan-tadalafil dans le traitement de l'HTAP vs Ambrisentan seul ou tadalafil

Critère jugement principal: survenu d'événement favorable (décès, hospitalisation)

Résultats à 24 semaines : Association > au traitement seul

Prise en charge : l'efficacité des médicaments en question

- Traitement des complications fibrosantes : **fresolimumad** (Ac monoclonal d'isotype IgG4 neutralisant les trois isoforms du TGF- β). Série de 15 patients résultats encourageants (diminution de l'infiltrat cutané et amélioration de la fonction respiratoire). Mais nécessité de confirmation par étude randomisée

Rice et al. J Clin Invest 2015

Conclusion

- Parent pauvre en terme de connaissances scientifiques nouvelles et décisives
- Pas de traitement actuel capable de ralentir la progression de la sclérose cutanée
- Espoir avec les nouveaux essais thérapeutiques en cours (imitinib, tolicizumab ritixumab)