

Les stades précoces de la sclérodermie systémique

Patricia Senet

Service de Dermatologie, UF de Dermatologie Vasculaire, Hôpital Tenon

4 rue de la Chine 75 970 PARIS Cedex20

patricia.senet@aphp.fr



Critères diagnostiques de LeRoy et Medsger (2001)

Sclérodémie systémique limitée

Raynaud documenté objectivement par l'examen clinique, le test au froid ou le test de Nielsen ou équivalent

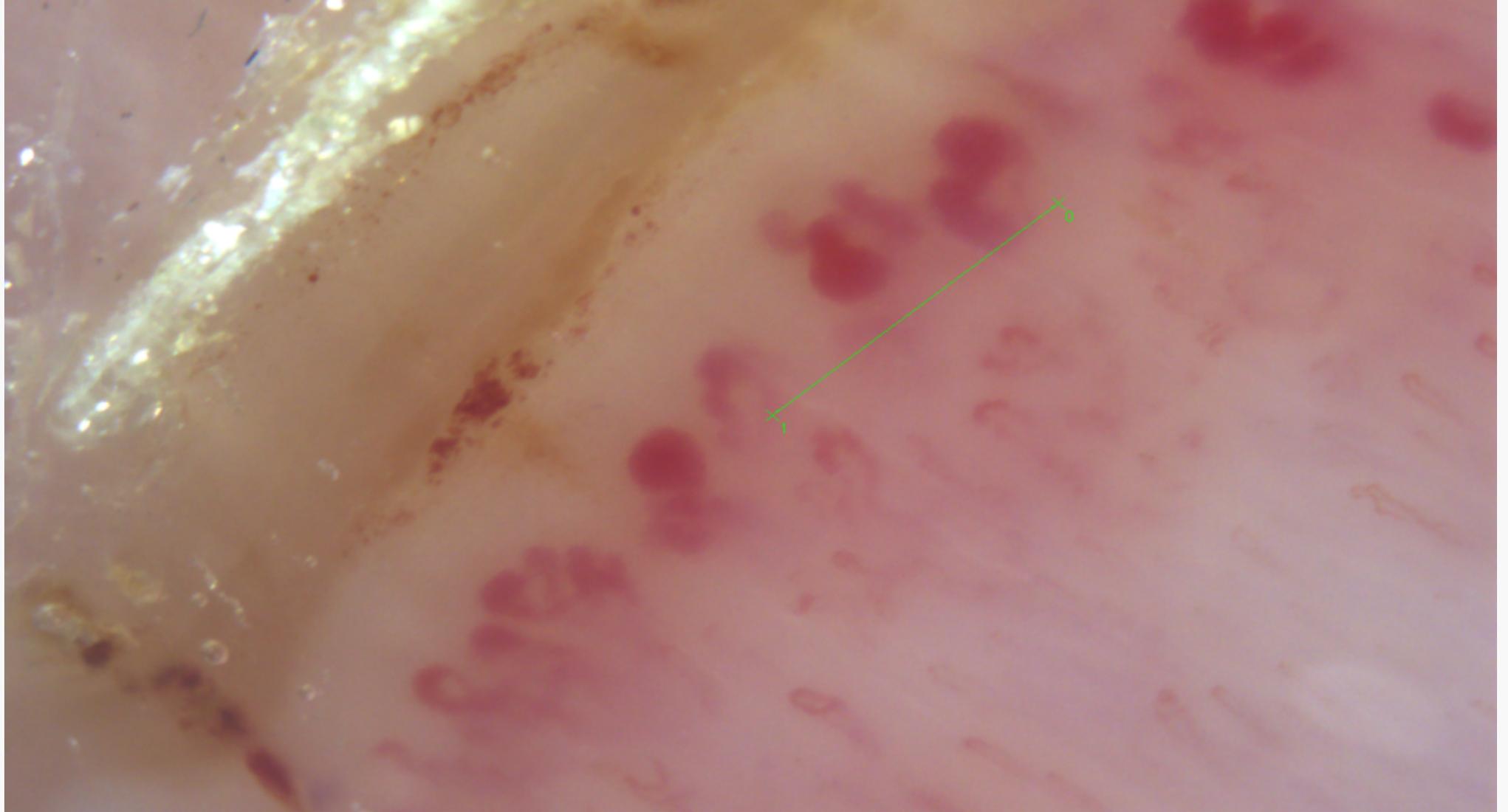
plus

Soit anomalie capillaroscopique (dilatation capillaire et/ou zones avasculaires)

Soit présence d'anticorps spécifiques de la sclérodémie systémique (anticentromère, antitopoisomérase I (= antiScl70), antifibrillarine, anti-PM-Scl, antifibrilline ou anti-RNA polymérase I ou III à un titre $\geq 1/100$)

Sclérodémie systémique cutanée limitée

En plus des critères précédents, les patients ont une sclérose cutanée distale en aval des coudes, des genoux et des clavicules (l'épaississement de la peau peut toucher les doigts, les mains, les avant-bras, les pieds, les orteils, le cou et la face en l'absence d'infiltration cutanée des bras, du thorax, de l'abdomen, du dos et des cuisses).

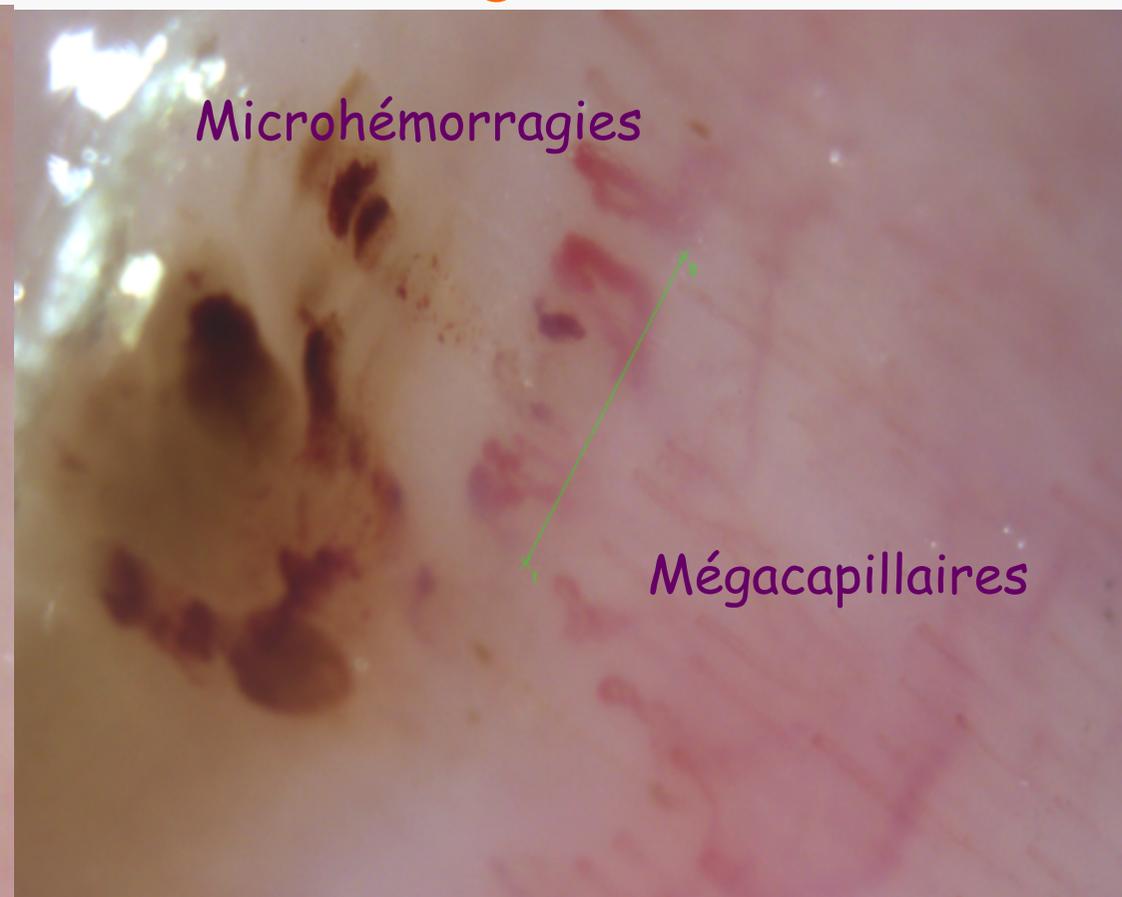
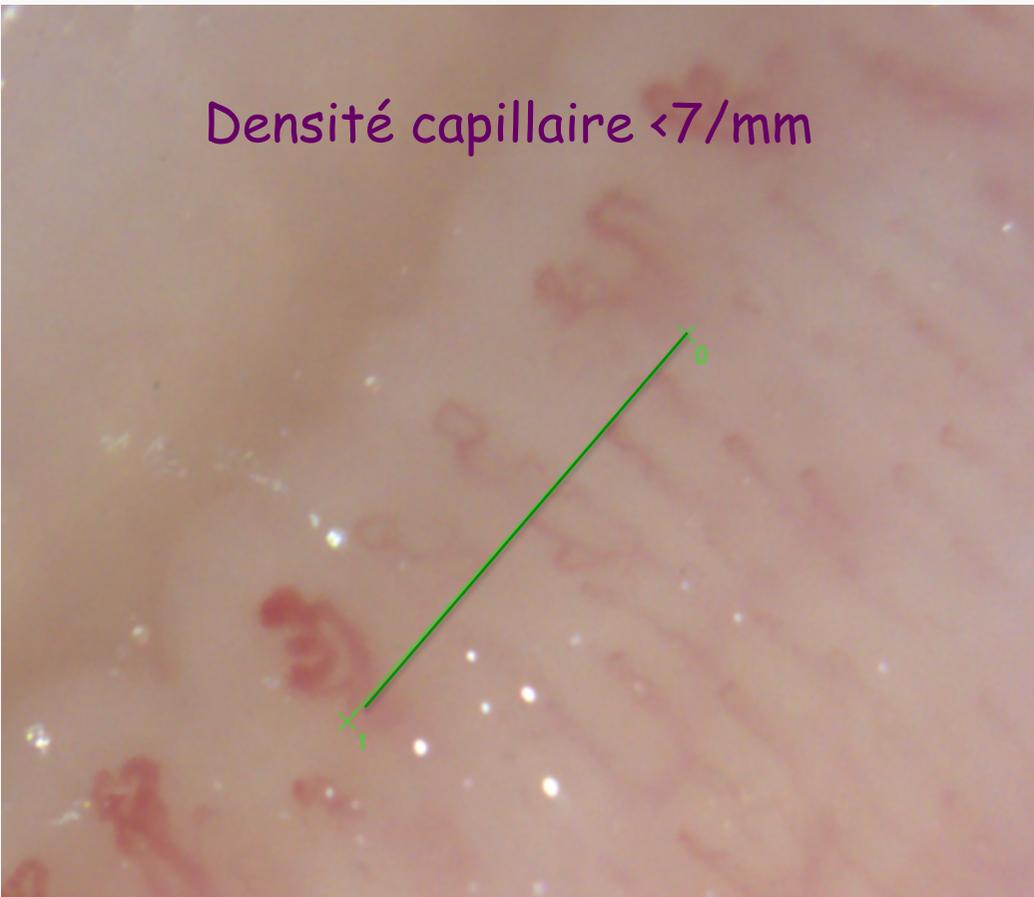


Association « paysage sclérodermique » significative avec
•SSc [OR 163] > DM [OR 13,7] > syndrome de chevauchement avec
signes de SSc [OR 4,8] > connectivite mixte [OR 3,3]

Pavlov-Dolijanovic S. Rheumatol Int 2011

Etude PRINCE *Ingegnoli F. Arth Rheum 2008; 58: 2174-82*

- Capillaroscopie dans 104 PR isolés suivis 1-8 ans: **3 items significatifs**



- ⇒ Associés significativement au risque d'évolution vers une SSc à 3 ans (104 patients)
- ⇒ Items confirmés par l'étude Koenig: **raréfaction, mégacapillaires, capillaires ramifiés**

Auto-anticorps et capillaroscopie anormale = facteurs prédictifs indépendants de l'évolution du PR vers ScS

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 58, No. 12, December 2008, pp 3902–3912
DOI 10.1002/art.24038
© 2008, American College of Rheumatology

Autoantibodies and Microvascular Damage Are Independent Predictive Factors for the Progression of Raynaud's Phenomenon to Systemic Sclerosis

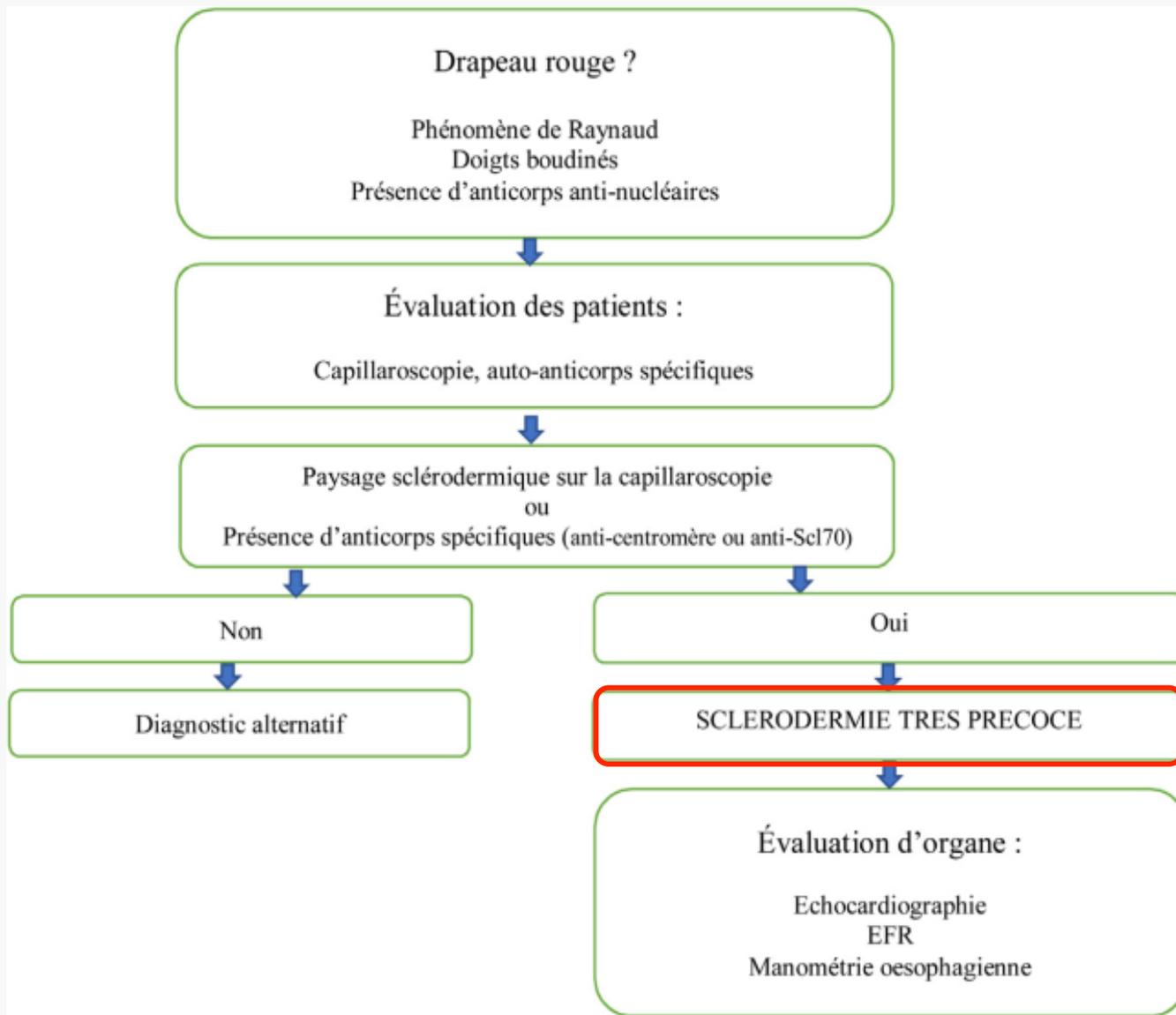
A Twenty-Year Prospective Study of 586 Patients,
With Validation of Proposed Criteria for Early Systemic Sclerosis

Martial Koenig,¹ France Joyal,¹ Marvin J. Fritzler,² André Roussin,¹ Michal Abrahamowicz,³
Gilles Boire,⁴ Jean-Richard Goulet,¹ Éric Rich,¹ Tamara Grodzicky,¹ Yves Raymond,¹
and Jean-Luc Senécal¹

Association d' auto-anticorps spécifique ET d' anomalies
capillaroscopiques = risque **x 60** d'évolution vers une ScS
x 5 pour la capillaroscopie seule
x 8 pour les auto-anticorps seuls

Qu'est ce qu'une SCS précoce ou très précoce?

	Criteria selected by experts
Criteria considered as having a high clinical relevance for the very early diagnosis of SSc	Raynaud's phenomenon Puffy swollen digits turning into sclerodactily Abnormal capillaroscopy with scleroderma pattern Positive anticentromere antibodies Positive anti-topoisomerase-1 antibodies
Criteria considered as leading to an early referral	Raynaud's phenomenon Puffy fingers Positive antinuclear antibodies



Cohorte RESCLE:
UD en plus....

ACR 2013 - ?

SCLERODERMIE PRECOCE

Nouvelle classification ACR/ EULAR (2013)

Sclérose cutanée distale des doigts des 2 mains jusqu'au MCP	9	
Sclérose uniquement des doigts (maximum 4)		
Doigts boudinés	2	
Sclérodactylie au delà des IPP	4	
Lésions digitales (maximum 3)		
Ulcère de l'extrémité	2	
Troubles trophiques et/ou cicatrice d'UD	3	
Télangiectasies	2	
Aspect anormal type SSc du lit capillaire en capillaroscopie	2	?
HTAP et/ou fibrose interstitielle pulmonaire	2	
Syndrome de Raynaud	3	
Présence d'anticorps de la SSc (maximum 3)		?
Anticorps anti-centromère	3	
Anticorps anti-topoisomérase I	3	
Anticorps anti-ARN polymérase III	3	

Minimum de points 9; sensibilité 0,91; spécificité 0,92

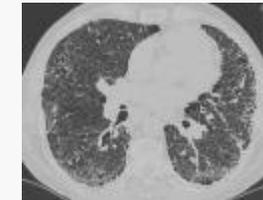
Atteintes d'organes ? au stade de diagnostic



22 à 41%
(SIO < 15 mmHg)



10 à 50%
(DLCO < 80%)



5-10%
(Inversion E/A)

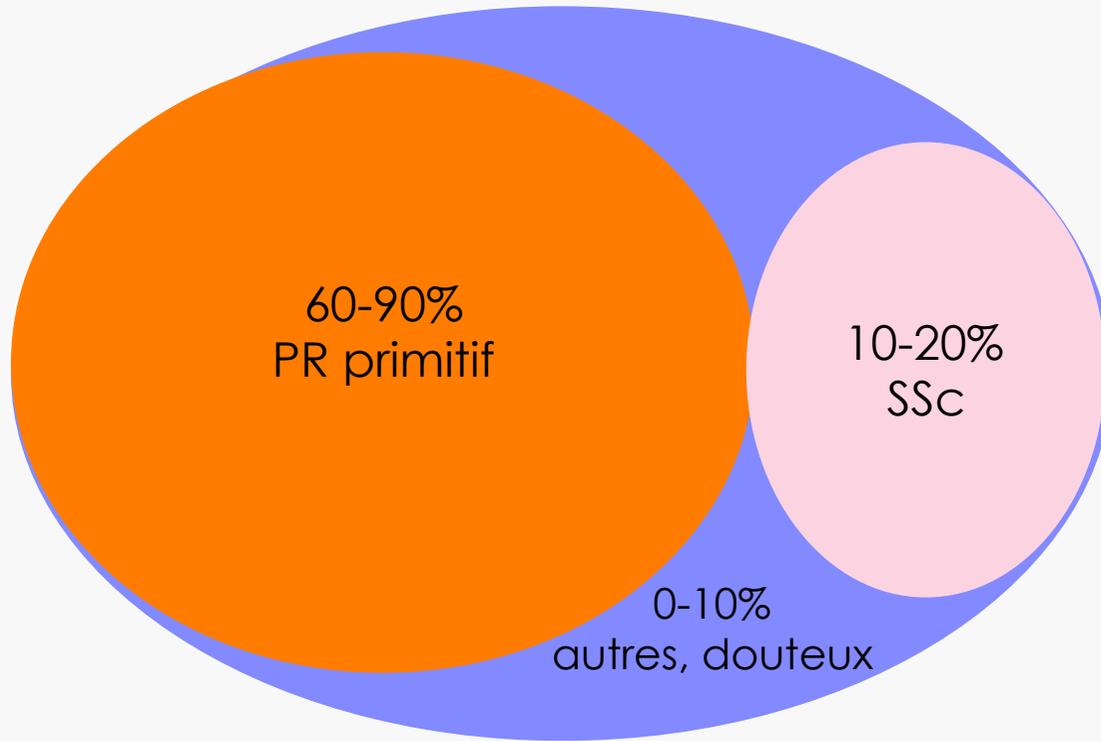


➤ 42 à 75% dans petites séries

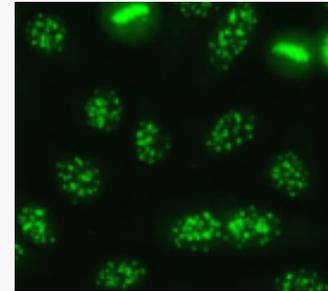
Stade « très précoce » => stade « précoce »

*Valentini G. Rheumatology 2011;50:317-53
Lepri G. Ann Rheum Dis 2015; 74: 124-8
Valentini G. Arthritis Care Res 2014;66:1520-7
Bruni C. Rheumatology 2015;54:72-6*

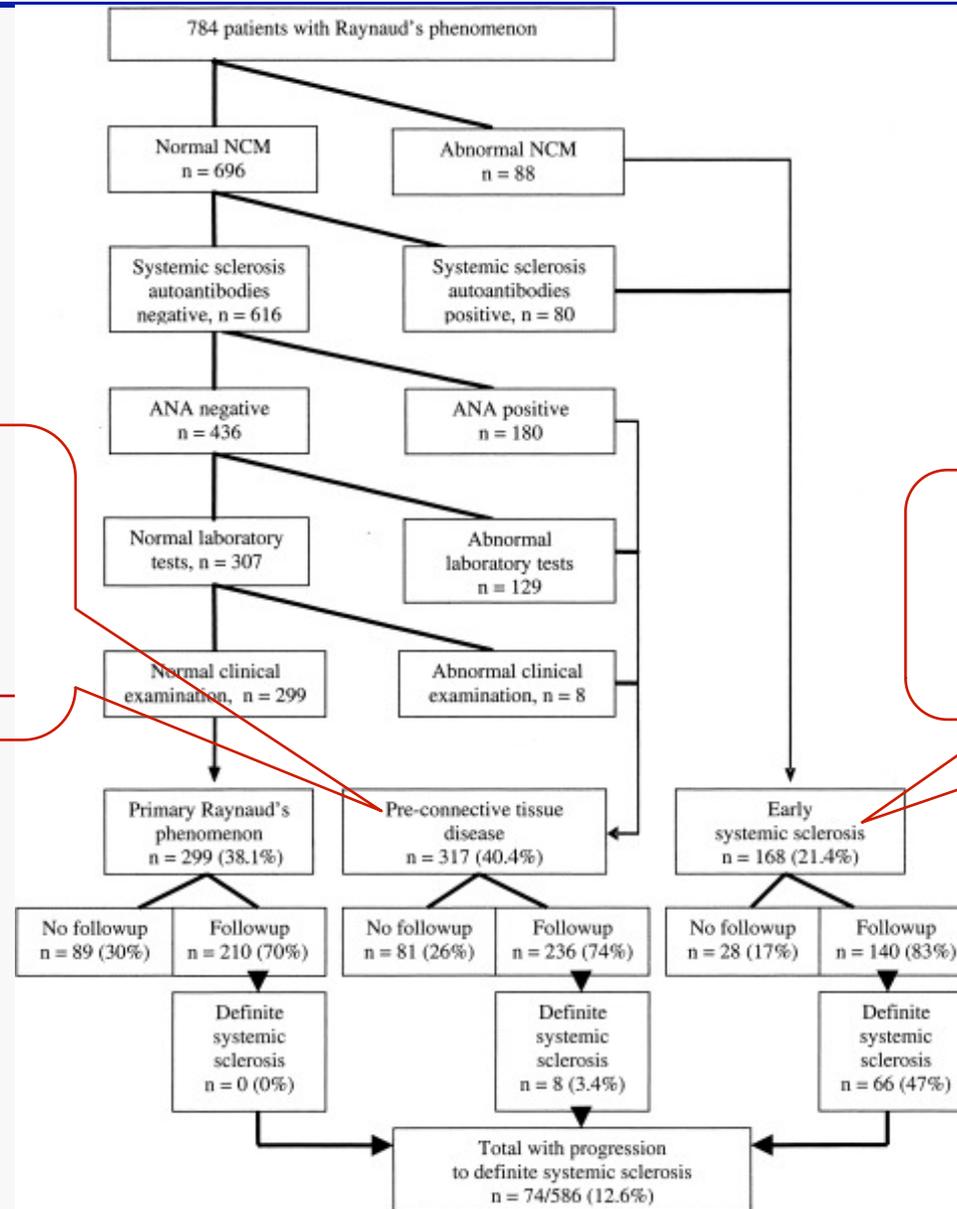
Evolution vers une sclérodermie ?



➔ Suivi des Raynaud



Evolution systématique vers une sclérodermie?



ACR 1980 +

AAN +
Doigts boudinés
Capillaro normale
Anticorps spécifiques -

3,4%

AAN +
Paysage sclérodermique
OU anticorps spécifique +

Médiane
4,5 ans

47%

Evolution systématique vers une sclérodermie ACR/EULAR 2013 +?

Very early/ early

Cohorte RESCLE n = 36+111 suivi ? 3-10 ans
Cohorte Valentini n= 60 suivi 3 ans
Cohorte brésilienne n=44 suivi 3ans

3 à 5 ans

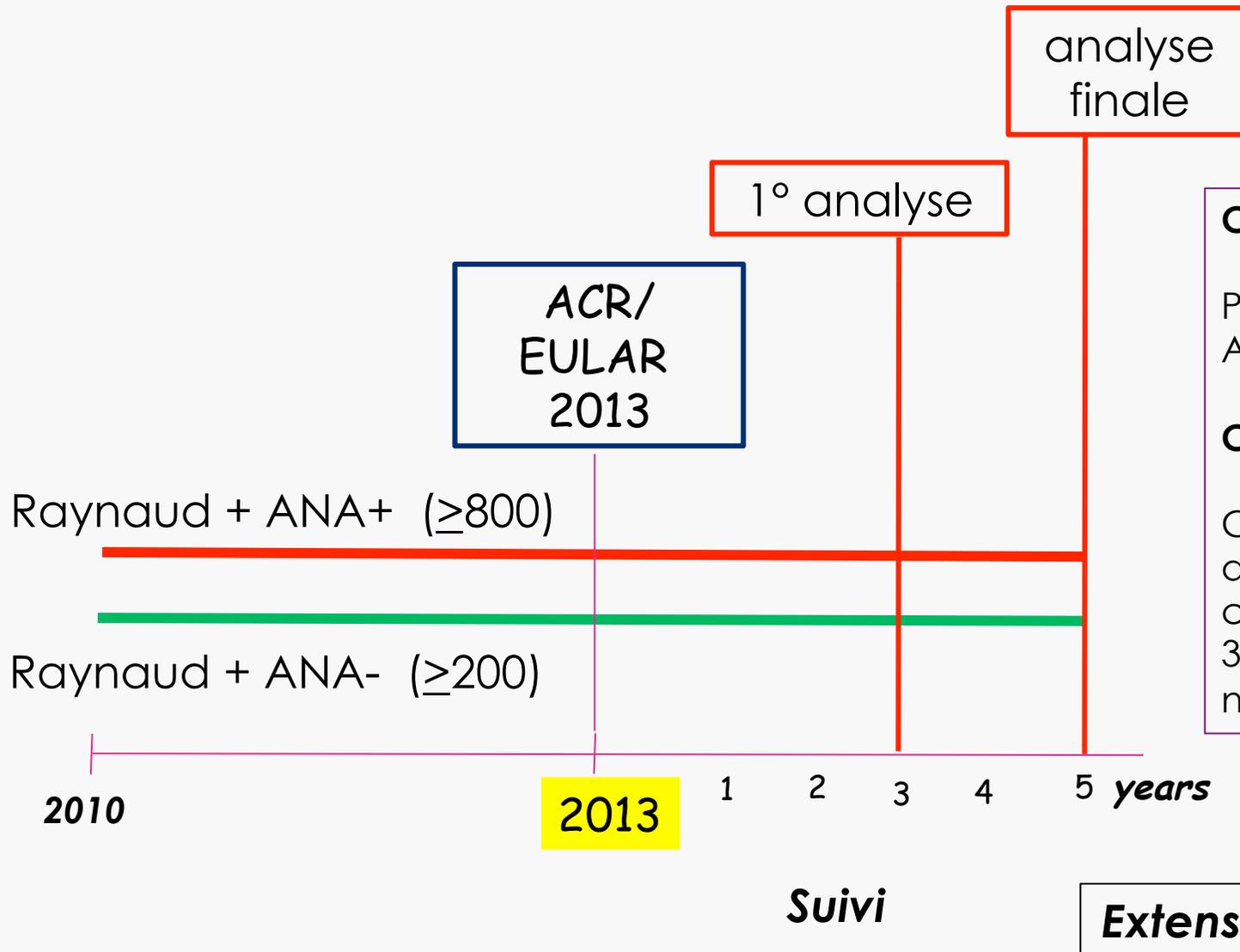
6-35%

*Valentini Arthritis Care Res 2014;66:1520-7
Trapiella-Martinez L. Autoimmun Rev 2017;796-802
Camargo CZ. Int J Rheumatol Dis 2019.*

VEDOSS: Etude observationnelle longitudinale multicentrique



shutterstock.com • 1298329297
42 centres



Critères d'inclusion:

Patient avec Raynaud
Age > 18 ans

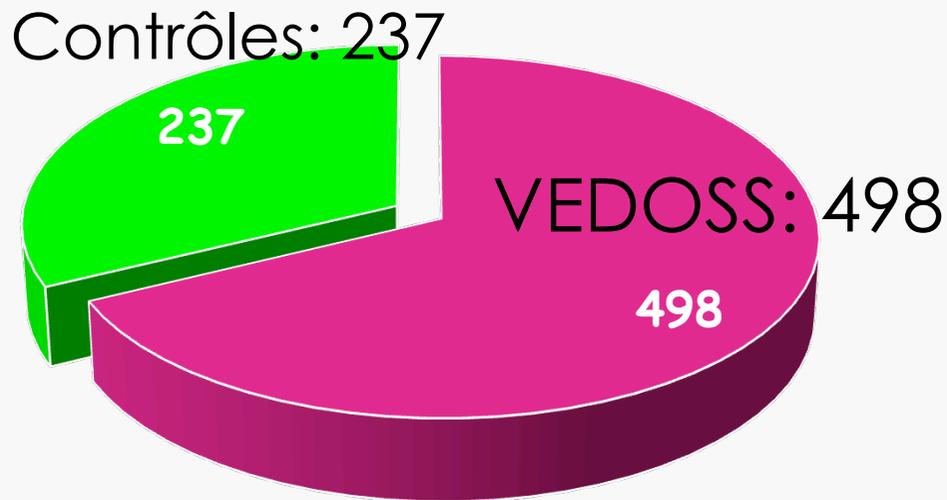
Critères d'exclusion:

Critères ACR 1980 + ou patients avec syndrome de chevauchement
3 examens annuels consécutifs non réalisés

Extension du suivi à 15 ans

1.115 patients recrutés,
380 exclus car ils remplissaient les critères ACR 1980 ou 2013 à l'inclusion (235) ou AAN non disponibles

735 patients dans la cohorte



- **498 VEDOSS: groupe ANA⁺/pRP**

=> 401 (80,5%) avec suivi

- **237 Contrôles: groupe ANA⁻/pRP**

=> 143 (60%) avec suivi

=> 544 analysables pour le suivi

Cohorte VEDOSS : Critères ACR/EULAR 2013 + au cours du suivi

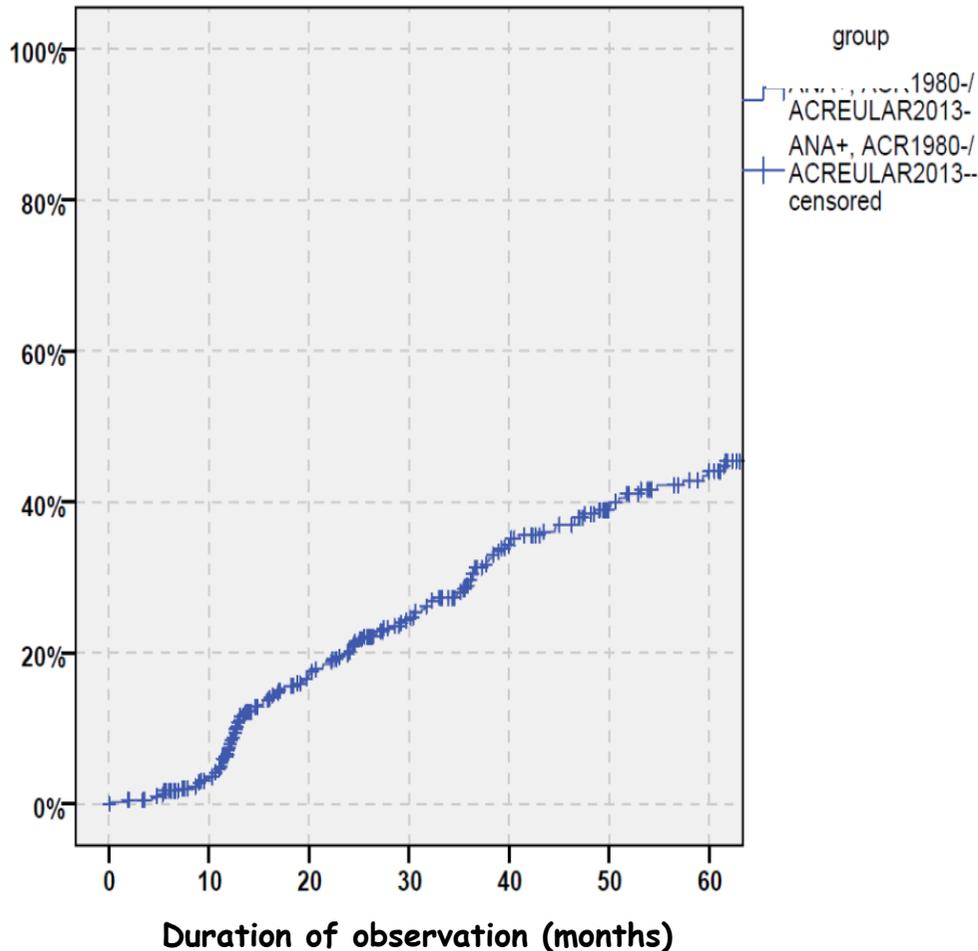
401 patients ANA⁺/RP

7.4% à 1 an
29.3% à 3 ans
44.1% à 5 ans

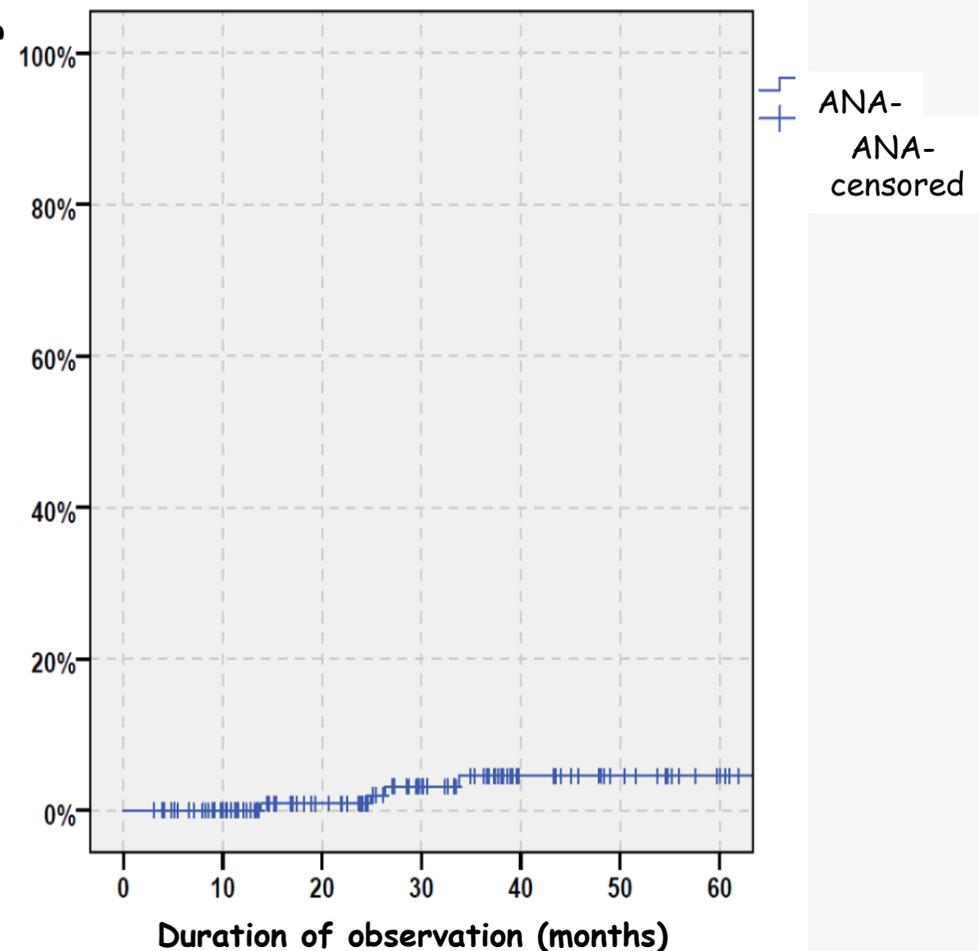
143 patients ANA⁻/RP

0% à 1 an
4.6% à 3 ans
4.6% à 5 ans

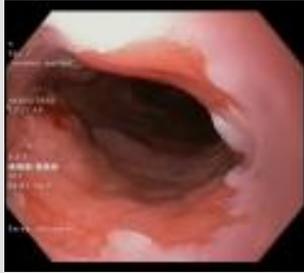
Patients that satisfied 2013 classification criteria during F/U



Patients that satisfied 2013 classification criteria during F/U



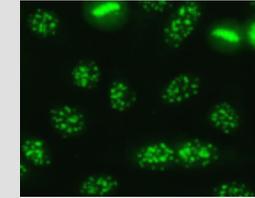
Comment prédire l'évolutivité?



Cohorte RESCLE (n= 147)
OR 17 (CI 95% 6,1-47,2)

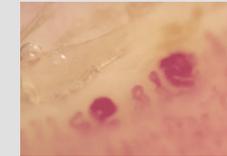


OR 3.4
(CI 95% 2-5,6)

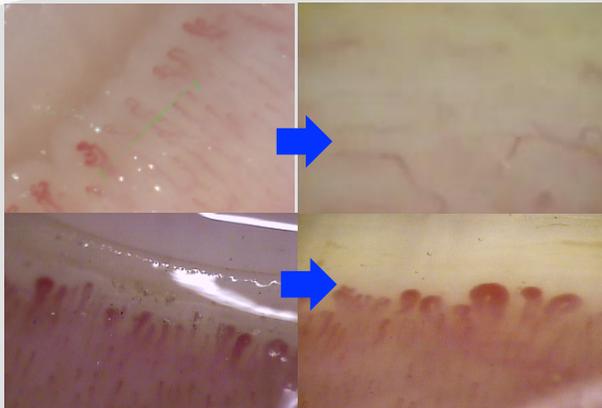


OR 2,6 à 3,1
(CI 95% 2-5,6)

OR 1,9
(CI 95% 1, »-2,9)

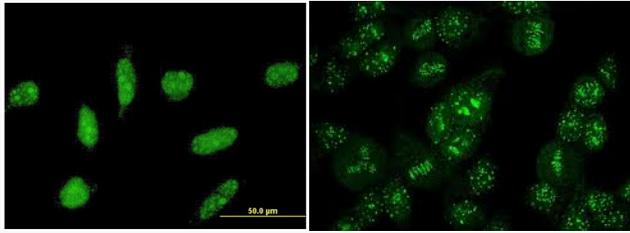


Cohorte VEDOSS (n=544)

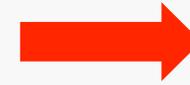


Cohorte Brésilienne (n= 44):
évolution du nb mégacap ou plages avasculaires
(paysages actif ou tardif) **OR 30** (CI 95% 2,1-421,1)

Vasile M. *Clin Exp Rheumatol* 2018
Trapiella-Martinez L. *Autoimmun Rev* 2017;796-802
Camargo CZ. *Int J Rheum Dis* 2019;22:1319-26

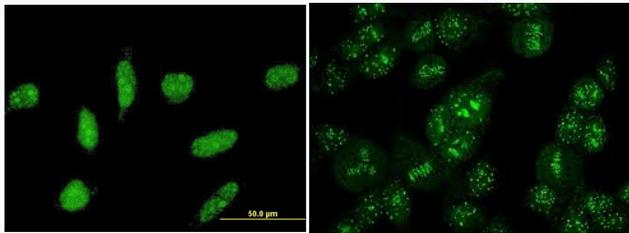


+



VPP 94,1%

AC spécifiques + doigts boudinés +



+



VPP 82,2%

AC spécifiques + paysage sclérodermique

Patients PF + AAN +



$\frac{3}{4}$ ACR 2013 + à 5 ans

Quelles atteintes systémiques au cours de l'évolution?



2 ans lcSS
5 ans dcSS

> 70%

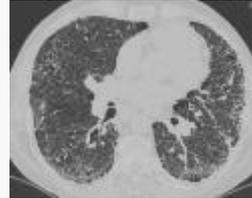


> 70%



65%

DLCO < 80%



32%

30-34%

(toujours associé à une atteinte d'organe)



(cohortes EUSTAR, évolution connue vers lcSS ou dcSS)

- 50% des atteintes d'organes dans les 2 ans
- 75 à 90% à 5 ans

Bruni C. *Rheumatology* 2015;54:72-6
Jaegger VK, EUSTAR. *PLoS One* 2016;11:e0163894
Walker UA, EULAR. *ARD* 2007;66:754-63
Valentini G. *Arthritis Res Ther* 2012

Et la ScS sine scleroderma?

ACR 2013 +, atteinte d'organe(s), capillaro +, AC spécifique +

Diab S. J Rheumatol 2014;41:2179-85

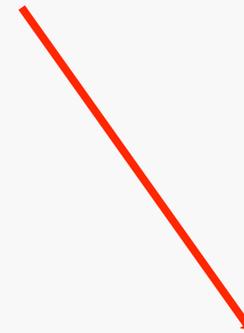
Sc précoce/ très précoce

5 ans



Sine scleroderma
10-70%

?



lc (ou dcSSc)
10-30%

Poormoghim H. Arthritis Rheum 2000;43:444-51.

Hachulla E. Clinic Rev Allerg Immunol 2011;40:78-83

Valentini G. Arthritis Res Ther 2012

Valentini Arthritis Care Res 2014;66:1520-7

ScS précoce = traitement précoce?

- Pas de recommandations thérapeutiques => en fonction des organes/suivi
- Fenêtre de tir avant développement atteinte d'organe ?
 - Bien sélectionner les malades +++
=> RCT avec bolus de corticoïdes (*van den Hombergh WMT. Trials 2018*)
Pour patients PF + AAN + Capillaro +
- Quels critères de jugement ?
 - => environ 25-50% des patients SSc VEDOSS sans évolution vers SSc
 - => études avec suivi long (5 ans nécessaires)

Limites

≠ entre évolution récente et forme précoce de la maladie

Pas d'homogénéité dans les études sur

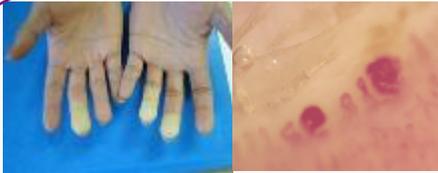
- positivité ou non des critères ACR/EULAR 2013 dans les cohortes
- recherche télangectasies

Facteurs confondants: Raynaud associé à acrocyanose associé à doigts boudinés

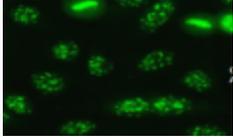
Intérêt = surveillance rapprochée, dépistage précoce des atteintes d'organes

- Quels examens proposer?
- Echographie cardiaque / EFR/ scanner pulmonaire en coupes fines
- ...Manométrie oesophagienne??

Take home messages



+/- organe
infraclinique



Définition SSc très précoce
et précoce

25 - 50% n'évolueront pas
Si évolution: dans les 5 ans



ssSSc ++

Bilan au diagnostic



Atteinte d'organe infra clinique
40-70 %

Questions non résolues:

Quel bilan?
Quel traitement?