Revue du rhumatisme 82 (2015) 291–297

Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com

Mise au point

Sclérodermie systémique : progrès récents☆

Muriel Elhai[a,b], Jérôme Avouac[a,b], André Kahan[a], Yannick Allanore[a,*,b]

[a] *Service de rhumatologie A, hôpital Cochin, université Paris Descartes, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France*
[b] *Inserm U1016, hôpital Cochin, 75014 Paris, France*

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Accepté le 29 octobre 2014
Disponible sur Internet le 3 juin 2015

Mots clés :
Sclérodermie systémique
Traitement
Physiopathologie
Phénomène de Raynaud
Fibrose

RÉSUMÉ

La sclérodermie systémique est une maladie orpheline faisant partie du groupe des connectivites. Elle est caractérisée par des anomalies de la microcirculation, des désordres du système immunologique et des dépôts massifs de collagène et d'autres composants de la matrice extracellulaire dans la peau et dans les organes. Un progrès majeur des années récentes réside dans la validation de nouveaux critères de classification permettant un diagnostic et un traitement plus précoces, à un stade précédant la fibrose irréversible et les atteintes viscérales (« fenêtre d'opportunité »). Le phénomène de Raynaud, qui est habituellement le premier signe de la maladie, est considéré comme le principal signe d'appel pour identifier les formes très précoces de sclérodermie systémique. La sclérodermie systémique est cliniquement hétérogène et son pronostic reste imprévisible. Il dépend de l'atteinte cardiopulmonaire et des études récentes ont tenté d'identifier des facteurs biologiques ou génétiques prédictifs de la sévérité de l'atteinte viscérale. De plus, le suivi prospectif de grandes cohortes de patients a permis et permettra encore de dégager des facteurs pronostiques puissants. Si l'évolution des manifestations vasculaires a été récemment améliorée par des traitements ciblés, des données récentes montrent que la mortalité n'a pas été modifiée au cours des 40 dernières années. Ceci traduit l'inefficacité des traitements actuels à éviter le processus de fibrose. Néanmoins, plusieurs traitements biologiques ayant une efficacité prouvée dans d'autres pathologies immunologiques sont sur le point d'être étudiés dans la sclérodermie systémique. Des résultats prometteurs ont été rapportés dans des études ouvertes de faibles effectifs. Cette mise au point présente les progrès récents concernant les critères de classification, la physiopathologie, les atteintes viscérales, le pronostic et les traitements actuels et futurs de la sclérodermie systémique.

© 2015 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Classification de la sclérodermie systémique

Une avancée majeure des dernières années réside dans la validation de nouveaux critères de classification ACR/EULAR pour la sclérodermie systémique (SSc, *systemic sclerosis* ; Tableau 1) [1]. Ces critères ont été développés car les critères de classification de l'ACR 1980 manquaient de sensibilité pour le diagnostic, particulièrement dans les formes précoces de SSc et dans les formes cutanées limitées. Dans la population de validation, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 0,91 et 0,92 pour les nouveaux critères, alors qu'elles n'étaient que de 0,75 et 0,72 pour les anciens critères ACR 1980.

Ces nouveaux critères devraient permettre de classer plus de patients comme étant atteints de SSc, particulièrement ceux atteints d'une SSc cutanée limitée et d'une SSc débutante, ce qui permettra d'inclure de tels patients dans les études cliniques. Ceci a un intérêt majeur dans la mesure où certaines données suggèrent l'existence d'une « fenêtre d'opportunité » pour traiter ces patients avant l'apparition de lésions de fibrose irréversibles. Les nouveaux traitements potentiels devraient être évalués chez les patients atteints d'une forme précoce de SSc, ce qui sera maintenant plus facile avec les nouveaux critères.

2. Données récentes sur la physiopathologie

La SSc est caractérisée par des anomalies de la microcirculation, une hyperactivité immunologique avec auto-immunité et une activation secondaire des processus fibrosants aboutissant à la fibrose.

2.1. Atteinte vasculaire

Les anomalies vasculaires précoces comportent un dysfonctionnement de l'endothélium et des atteintes incluant une apoptose des cellules endothéliales. Les mécanismes moléculaires impliqués dans ces modifications pathologiques précoces des cellules

DOI de l'article original : http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.10.010.
☆ Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.
* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : yannick.allanore@cch.aphp.fr (Y. Allanore).

http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2015.04.007
1169-8330/© 2015 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Tableau 1
Critères de classification ACR/EULAR pour la sclérodermie systémique[a] [1].

Items	Sous-item(s)	Poids/score[b]
Épaississement cutané des doigts des deux mains s'étendant jusqu'aux articulations métacarpophalangiennes (*critère suffisant*)	–	9
Épaississement cutané des doigts (*ne compter que le score le plus élevé*)	Doigts boudinés	2
	Sclérodactylie (en distalité des articulations métacarpophalangiennes, mais proximale jusqu'aux articulations interphalangiennes)	4
Lésions pulpaires (*ne compter que le score le plus élevé*)	Ulcères pulpaires	2
	Cicatrices pulpaires déprimées	3
Télangiectasies	–	2
Anomalies capillaroscopiques	–	2
Hypertension artérielle pulmonaire et/ou atteinte pulmonaire interstitielle (*score maximum 2*)	Hypertension artérielle pulmonaire	2
	Atteinte pulmonaire interstitielle	2
Phénomène de Raynaud	–	3
Auto-anticorps associés à la SSc (anti-centromères, anti-topo-isomérase I [anti-Scl70], anti-ARN polymérase III ; *score maximum 3*)	Anti-centromères	3
	Anti-topo-isomérase I	3
	Anti-ARN polymérase III	3

[a] Ces critères peuvent être appliqués à tout patient susceptible d'être inclus dans une étude sur la sclérodermie systémique. Ces critères ne sont pas applicables aux patients ayant un épaississement cutané épargnant les doigts ou aux patients ayant une pathologie ressemblant à la sclérodermie mais expliquant les manifestations (fibrose sclérosante néphrogénique, morphée généralisée, fasciite à éosinophiles, sclérœdème diabéticorum, scléromyxœdème, érythromélalgie, porphyrie, lichen scléreux, réaction du greffon contre l'hôte, chéiro-arthropathie diabétique).

[b] Le score total est déterminé en additionnant le score maximum dans chaque catégorie. Les patients ayant un score supérieur ou égal à 9 sont classés comme ayant une sclérodermie systémique définie.

endothéliales restent mal compris. Une étude récente a montré qu'une répression du facteur de transcription GATA-6 dans les cellules endothéliales était un évènement physiopathologique clé dans l'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) [2]. Il a été suggéré que la réduction de GATA-6 survient avant les occlusions vasculaires et pourrait témoigner d'une phase précoce d'activation des cellules endothéliales et/ou d'un dysfonctionnement au cours de l'HTAP. De plus, les souris invalidées pour GATA-6 dans leurs cellules endothéliales développent spontanément des signes d'HTAP.

De nouvelles données ont été récemment publiées concernant le rôle clé du facteur de croissance endothéliale VEGF (*vascular endothelial growth factor*) dans l'atteinte vasculaire de la SSc. En premier lieu, l'aspect tardif en capillaroscopie représenté par une atteinte vasculaire sévère avec des plages avasculaires étendues est associé à une augmentation des taux de VEGF [3]. De plus, le VEGF pourrait agir comme un lien moléculaire entre l'atteinte vasculaire et la fibrose, comme cela a été suggéré dans deux études récentes [4,5]. Dans deux modèles murins de SSc, utilisant des souris transgéniques simples ou doubles pour le VEGF, Maurer et al. [4] ont montré que le VEGF a un puissant effet pro-fibrosant qui est dose-dépendant. Ces effets favorisant la fibrose sont accompagnés par une atteinte vasculaire comportant un épaississement des parois vasculaires qui constitue un signe classique de la micro-angiopathie de la SSc. Dans une autre étude, les signes caractéristiques de l'HTAP de la SSc ont pu être reproduits dans un modèle murin (TβRIIΔκ-fib) après inhibition du VEGF [5]. Ce modèle est caractérisé par une dérégulation ligand-dépendante du TGF-β (*transforming growth factor β*) et reproduit des signes de fibrose de la SSc, soulignant le lien entre les voies du TGF-β et du VEGF.

Il existe aussi une altération des mécanismes compensatoires de l'atteinte vasculaire et de l'hypoxémie chronique, que sont l'angiogenèse (croissance compensatrice de nouveaux vaisseaux à partir des vaisseaux restants) et la vasculogenèse (formation de nouveaux vaisseaux de novo). Le rôle du VEGF dans l'atteinte de l'angiogenèse est suggéré par une étude qui démontre un effet inverse de la dose des gènes dans l'efficacité de l'angiogenèse entre les souris transgéniques simples ou doubles pour le VEGF [4]. Une autre étude suggère que la perte d'expression du facteur cellulaire endothélial EGFL7 dans les cellulaires endothéliales et leurs progéniteurs pourrait jouer un rôle dans la vasculopathie de la SSc et contribuer à l'altération de l'angiogenèse et de la vasculogenèse [6]. De même, récemment il a été suggéré in vivo que la capacité de néovascularisation des progéniteurs endothéliaux était diminuée chez les patients atteints de SSc, participant au déficit de la vasculogenèse [7].

2.2. Dysimmunité

Concernant les facteurs génétiques, les données les plus solides impliquent des gènes de l'auto-immunité. Plusieurs de ces gènes ont déjà été bien identifiés comme facteurs de risque d'autres maladies auto-immunes créant le concept d'auto-immunité partagée [8,9]. Ceci constitue une avancée majeure et certains gènes sont associés de manière forte avec une maladie ou des sous-groupes d'une maladie. Ceci pourrait faire penser que des traitements communs pourraient avoir un effet bénéfique dans des maladies auto-immunes diverses mais cela suggère également que des données post-génomiques sont nécessaires pour mieux établir le rôle de ces gènes dans la tendance fibrosante qui caractérise la SSc. Deux études ont démontré la contribution de deux gènes de l'immunité (CD226 et STAT4) dans la pathogénie de la SSc et de la fibrose cutanée in vivo [10–12]. Dans une autre étude, des stratégies d'immunisation active et passive ayant pour cible l'IL-6 ont permis de prévenir le développement d'une fibrose cutanée d'origine inflammatoire [13].

Une nouvelle hypothèse a été proposée concernant la pathogénie de la SSc [14]. La SSc serait dans certains cas un syndrome paranéoplasique, déclenché par l'exposition d'un néo-antigène tumoral possédant une réactivité croisée avec des molécules endogènes. Il s'agit d'un nouveau domaine d'intérêt qui s'inscrit dans les processus de contrôle immunologique des tumeurs et qui justifiera des études complémentaires.

2.3. Fibrose

La fibrose constitue la caractéristique clinique de la SSc et peut être favorisée par l'échec des mécanismes intrinsèques qui

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/3387192

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/3387192

Daneshyari.com