

**DIPLOME D'UNIVERSITE MALADIES SYSTEMIQUES ET MALADIES AUTO-  
IMMUNES**

**Faculté Paris Descartes**

**Amphithéâtre Luton**

**4 octobre 2013**

**SCLERODERMIE SYSTEMIQUE (1)**

**10 h - 10 h 30 : Classification des sclérodermies. Luc Mouthon**

**10 h 30- 11 h : Epidémiologie. Luc Mouthon**

**11 h– 11 h 30: Pathogénie de la sclérodermie systémique. Luc Mouthon**

**11 h 30 – 12 h : Hypertension artérielle pulmonaire (excepté la thérapeutique). Luc Mouthon**

**12 h – 12 h 45 : Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Jérôme Le Pavec**

**12 h 45 – 14 h : Pause déjeuner**

**14 h – 14 h 30: Phénomène de Raynaud. Alice Bérezné**

**14h 30 – 15h 15: Ulcères digitaux. Alice Bérezné.**

**15h 15 – 15 h 45: Crise rénale sclérodermique. Guillaume Bussone.**

**15h 45 – 16h 15: Sclérodermie et grossesse. Luc Mouthon.**

# Sclérodermie systémique: introduction

Luc Mouthon

Service de Médecine Interne, hôpital Cochin,

Centre de Référence Vascularites nécrosantes et sclérodermie systémique

Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris

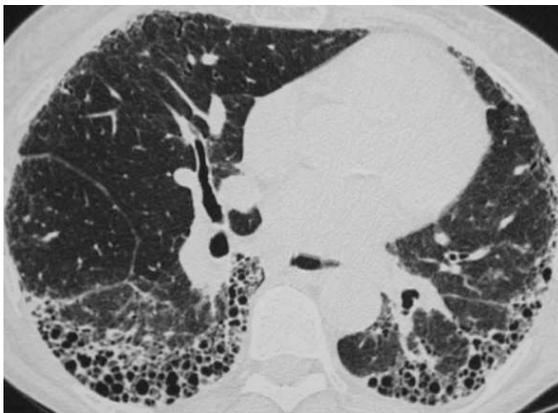
Université Paris Descartes, Inserm U1016, Institut Cochin, Paris



# Sclérodermie systémique

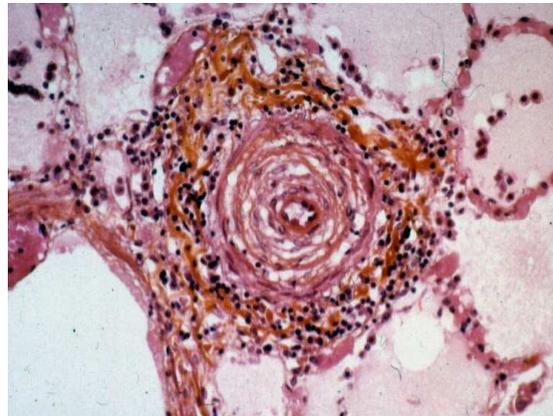
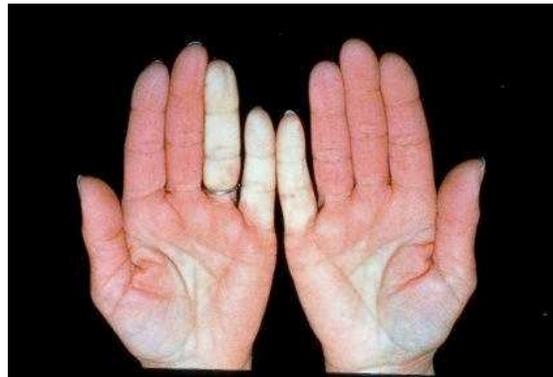
## Fibrose

Peau  
Poumon  
Appareil digestif  
Cœur



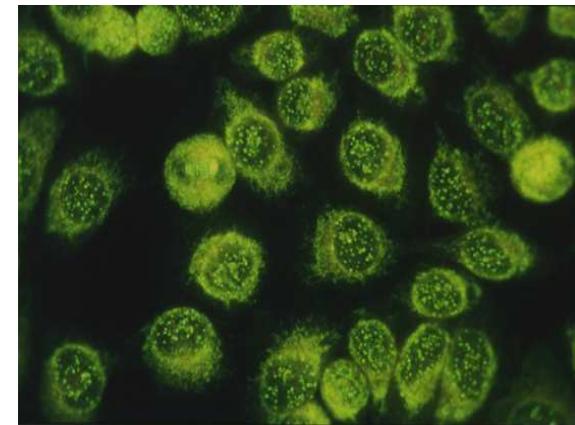
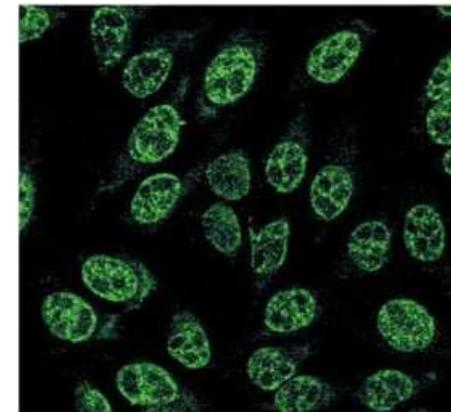
## Atteintes vasculaires

Phénomène de Raynaud  
Crise Rénale  
Hypertension artérielle  
pulmonaire (HTAP)

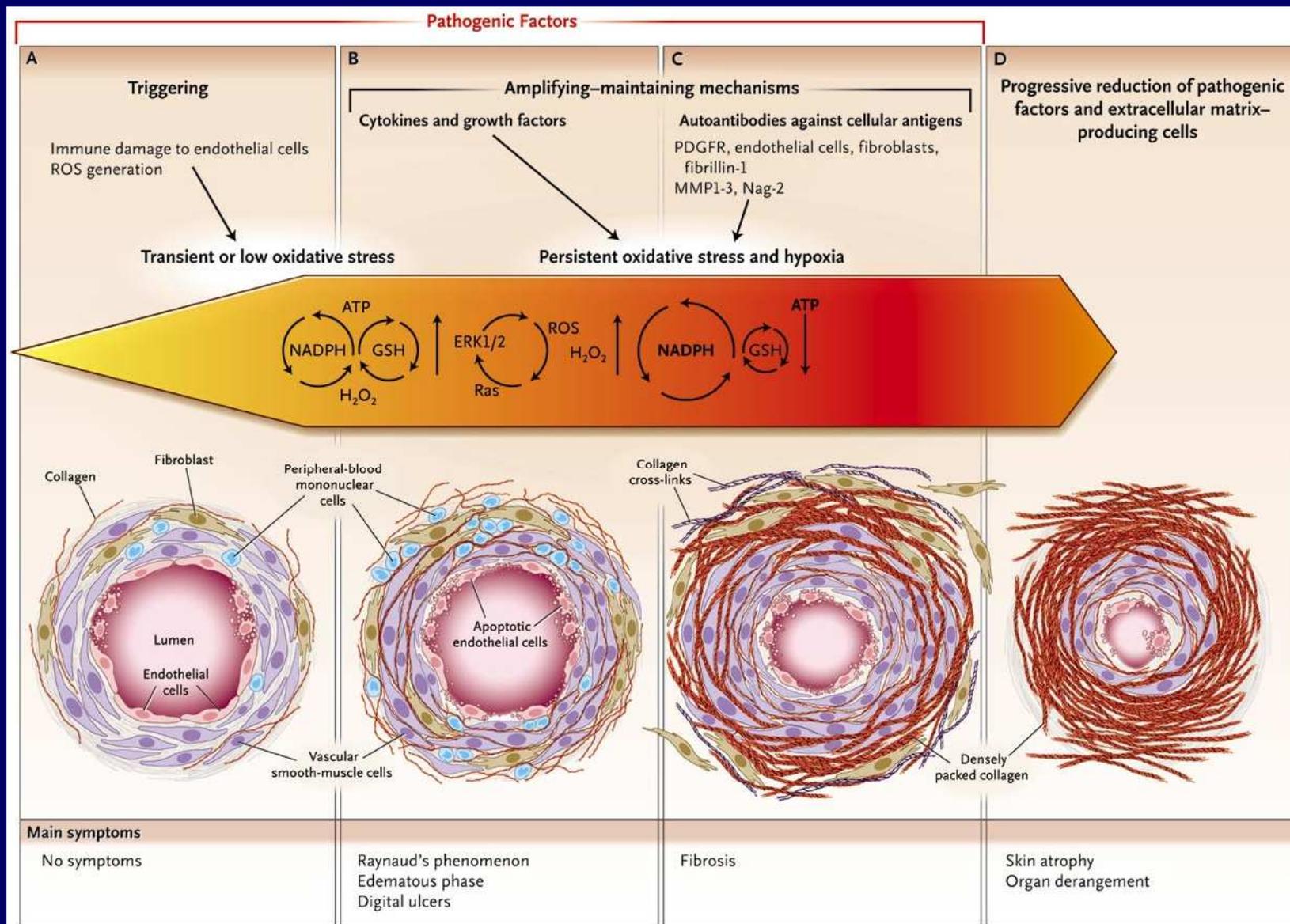


## Autoimmunité

Autoanticorps spécifiques  
Anti-Scl70  
Anti-centromère  
Anti-ARNPoliIII  
Autoanticorps non spécifiques



# Systemic sclerosis: lesions at different stages



# Clinical classification of SSc

## Diffuse cutaneous SSc

- Skin sclerosis proximal to elbows and knees
- Inflammatory features prominent in 1st 3 years
- Anti-Scl-70 or anti-RNA polymerase
- Increased frequency of interstitial lung disease, renal crisis, bowel & cardiac involvement

## Scleroderma sine Scleroderma

- No skin sclerosis

## Limited cutaneous SSc

- No skin sclerosis proximal to elbows and knees
- Anti-centromere antibody (ACA)
- CREST subgroup
- Lung fibrosis, renal crisis & cardiac involvement less common than in dcSSc

## Overlap syndrome

- Features include those of lcSSc or dcSSc with those of other autoimmune disease(s)

# Sclérodermie systémique: Classification

Luc Mouthon

Service de Médecine Interne, hôpital Cochin,

Centre de Référence Vascularites nécrosantes et sclérodermie systémique

Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris

Université Paris Descartes, Inserm U1016, Institut Cochin, Paris

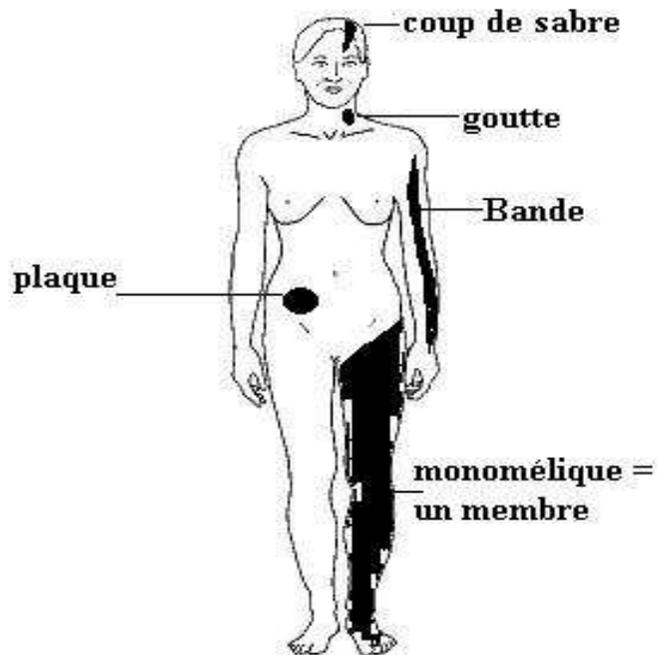


# Introduction

- Objectifs d'une classification:
  - démembrer la maladie en groupes homogènes de malades partageant des symptômes et un pronostic comparables.
  - étudier les formes cliniques
  - aider au recrutement de patients homogènes dans des essais thérapeutiques.
- Plusieurs classifications des sclérodermies se sont succédées dans les trente dernières années.

# Sclérodermies localisées

État scléreux de la peau  
Pas d'atteinte systémique



# Historique

On a longtemps considéré les critères de classification des ScS comme des critères de diagnostic.

- 1964. CREST Winterbauer
- 1969. Classification de Barnett selon l'extension cutanée
- 1980. American College of Rheumatology
- 1988. Leroy et al. Formes cutanées diffuses/cutanées limitées
- 1986-2002. Giordano et al, Scussel-Lonzetti et al. Sclérodémie intermédiaire
- 2001. Leroy and Medsger. ScS limitée/cutanée limitée.
- 2013. van den Hoogen F et al. ACR/EULAR criteria

# Barnett

Classification selon l'extension cutanée :

- Type I : Sclérodactylie isolée
- Type II : Acrosclérose, l'infiltration cutanée remontant au-delà des articulations métacarpophalangiennes
- Type III : Sclérodermie atteignant le tronc.

Barnett AJ. Med J Aust 1969 ;1 :992 ;

Barnett. JR 1988 ;15 :276 ;

Barnett. Postgrad Med J 1988 ;64 :121

# **Critères diagnostiques de sclérodermie systémique**

**Arthritis Rheum, 1980**

## **Critère majeur**

**Sclérose cutanée proximale**

## **Critères mineurs**

**Sclérodactylie**

**Cicatrices digitales, pertes de substance**

**Fibrose pulmonaire des bases**

**Sclérodermie systémique si un critère majeur ou deux  
critères mineurs**

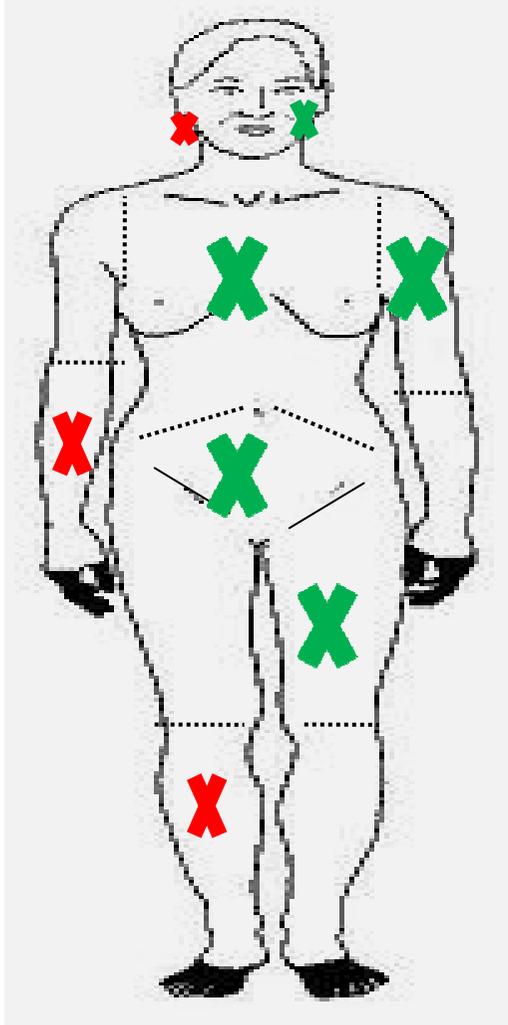
# Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis.

Leroy et coll.

J Rheumatol 1988 ;15 :202-5

- Deux formes principales de ScS
  - Diffuses, environ 40% des patients: l'atteinte cutanée s'étend au-delà des coudes et des genoux, intéressant la partie proximale des membres et/ou le tronc
  - Limitées: l'atteinte cutanée peut toucher les mains et les avant-bras, la face, les pieds et les jambes, mais ne remonte pas au dessus des coudes et des genoux.
  - Dans ces formes limitées, on retrouve des Ac anti-centromères dans 70 à 90 % des cas, alors que ces Ac sont habituellement absents dans les formes diffuses.

# Classification en fonction de l'extension des lésions cutanées



**X** Sclérodémie systémique cutanée limitée

**X** Sclérodémie systémique cutanée diffuse

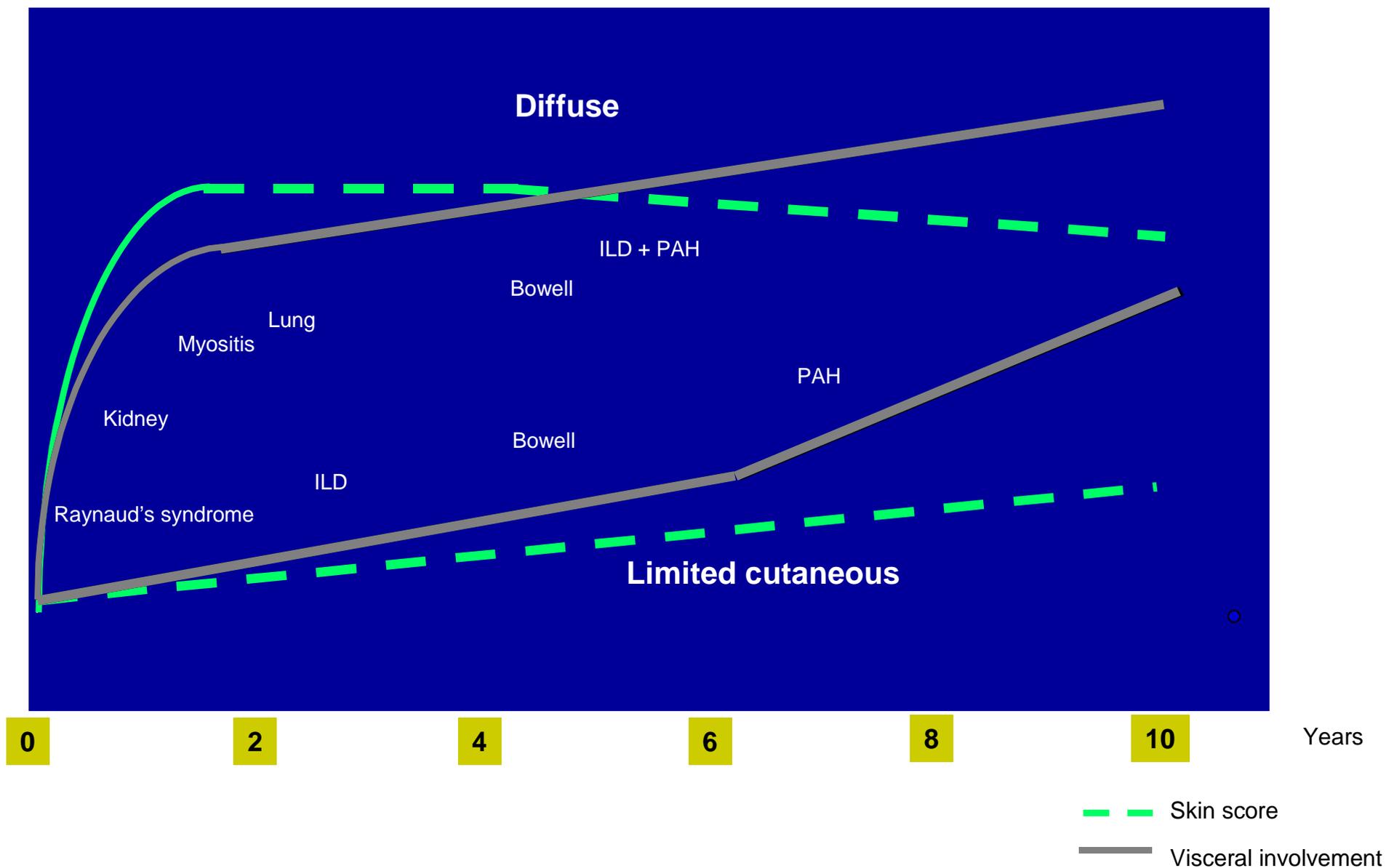
# Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis.

Leroy et coll.

J Rheumatol 1988 ;15 :202-5

- Deux formes évolutives principales
- - les ScS diffuses qui sont responsables de lésions cutanées rapidement évolutives, au cours desquelles des manifestations viscérales apparaissent dans les trois premières années
- - les ScS limitées entraînent plus rarement des manifestations viscérales et peuvent se compliquer de la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire au cours de l'évolution.
  
- La mortalité est plus élevée dans les formes diffuses
- La prise en charge des malades ayant une forme diffuse diffère de celle des patients ayant une forme limitée.
- Chez les malades ayant une forme diffuse, les atteintes viscérales devront être dépistées précocement dans les trois premières années; dans les formes limitées, la surveillance, si elle est nécessaire, pourra être moins rapprochée si aucune atteinte viscérale n'est détectée d'emblée.

# SYSTEMIC SCLEROSIS : EVOLUTION





# CREST

- Le syndrome CREST peut être considéré comme équivalent à celui de ScS cutanée limitée.
- L'intérêt d'individualiser ce syndrome au sein des ScS cutanées limitées est encore l'objet de débats.
- Aucune des cinq manifestations cliniques du CREST n'est cependant spécifique des formes cutanées limitées
- Chacune de ces manifestations peut s'observer avec une fréquence équivalente dans les formes diffuses de ScS
- Ce qui explique probablement la très modeste utilisation qui est faite de cette classification actuellement.

C



R



E

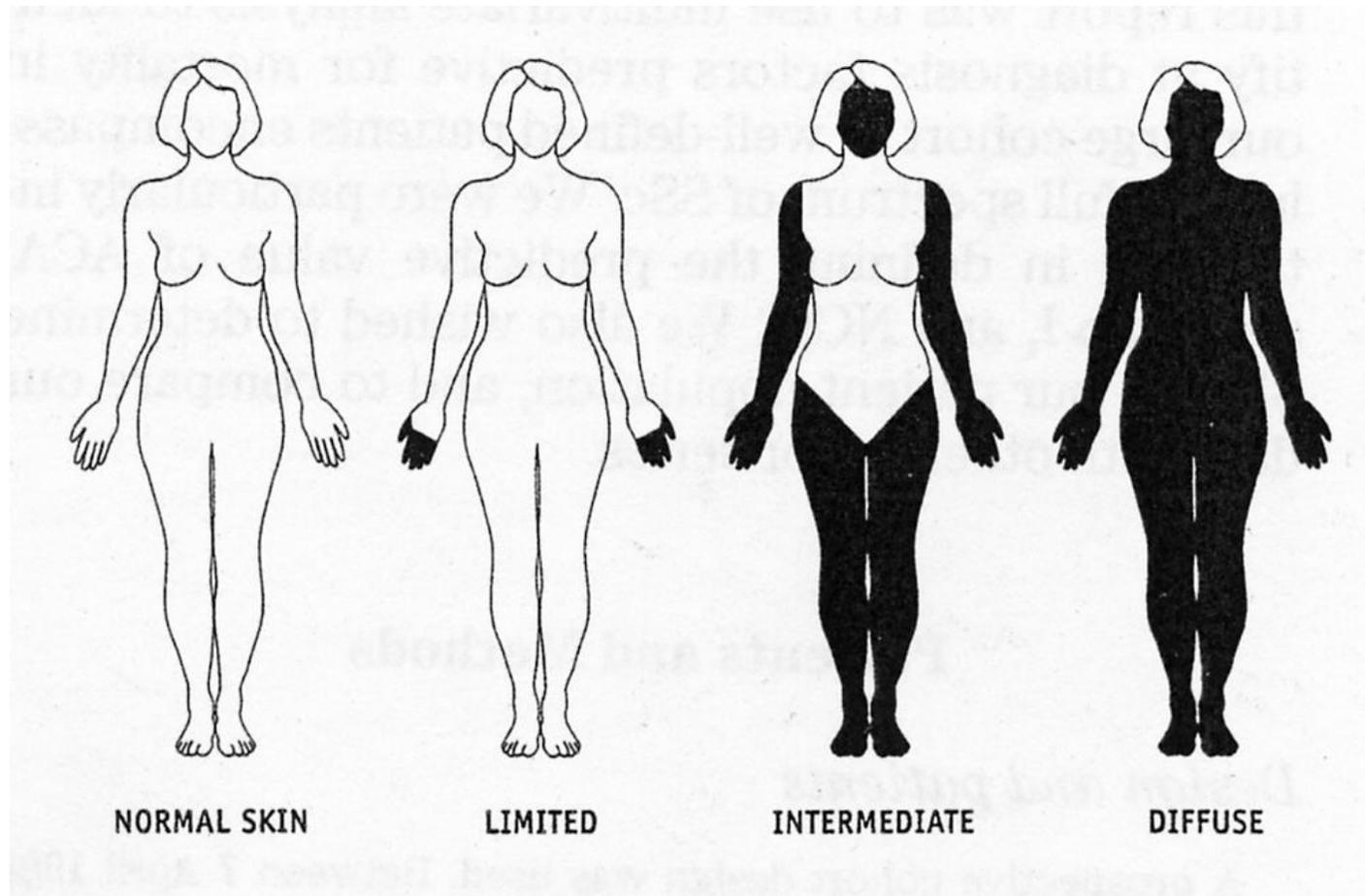


S



T

# **Sclérodermie systémique: classification en fonction de l'extension des lésions cutanées**



# Sclérodemie sine scleroderma

- Patients ayant un phénomène de Raynaud
- Des anomalies capillaroscopiques
- Des atteintes spécifiques d'organe
- Sans aucune infiltration cutanée
  - nouvelle forme clinique de sclérodemie systémique : la sclérodemie systémique *sine scleroderma*.

# Criteres de classification des formes débutantes de SSc

## Sclérodermie systémique limitée

➤ Phénomène de Raynaud

+

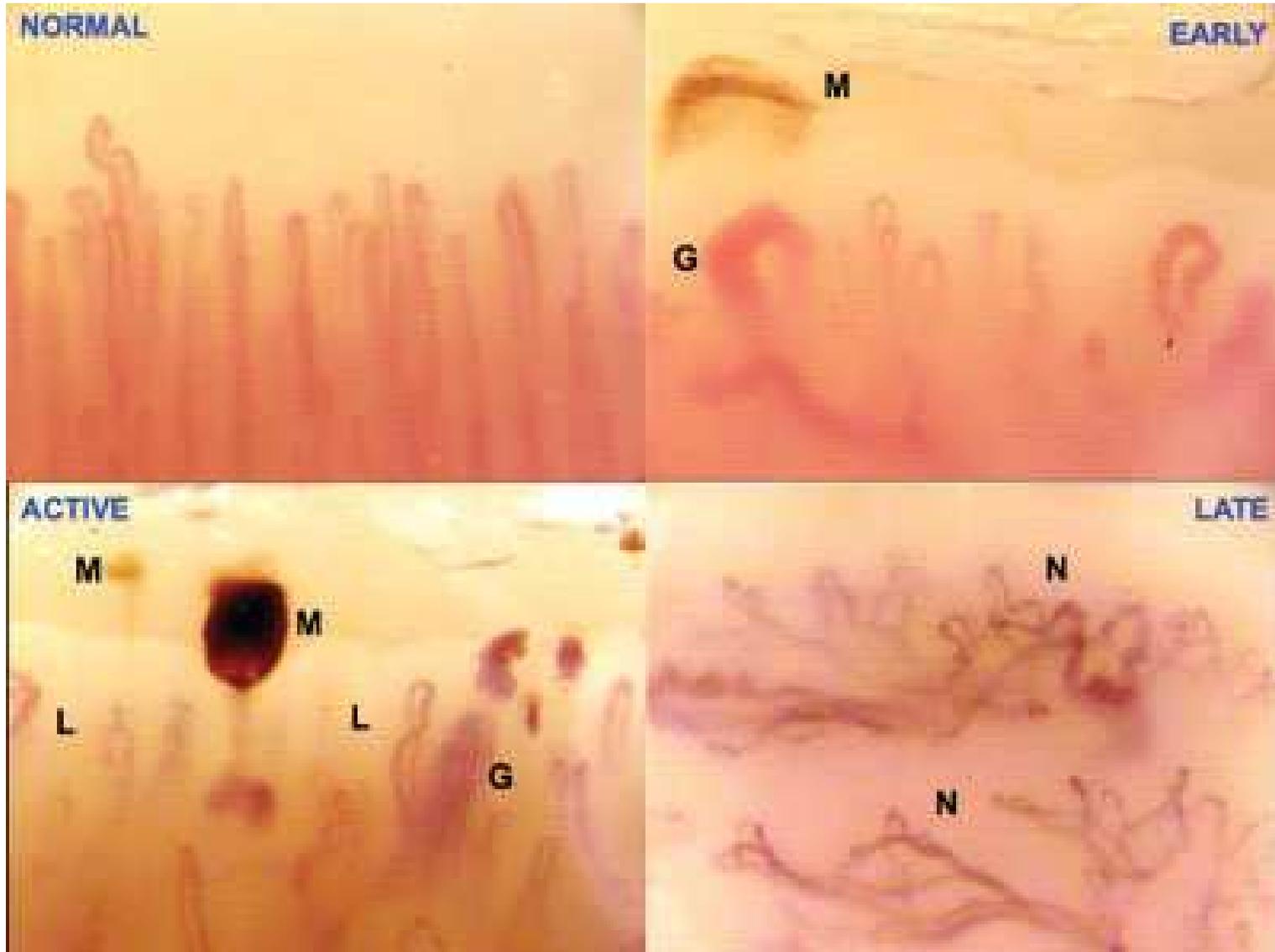
➤ Soit anomalie capillaroscopique

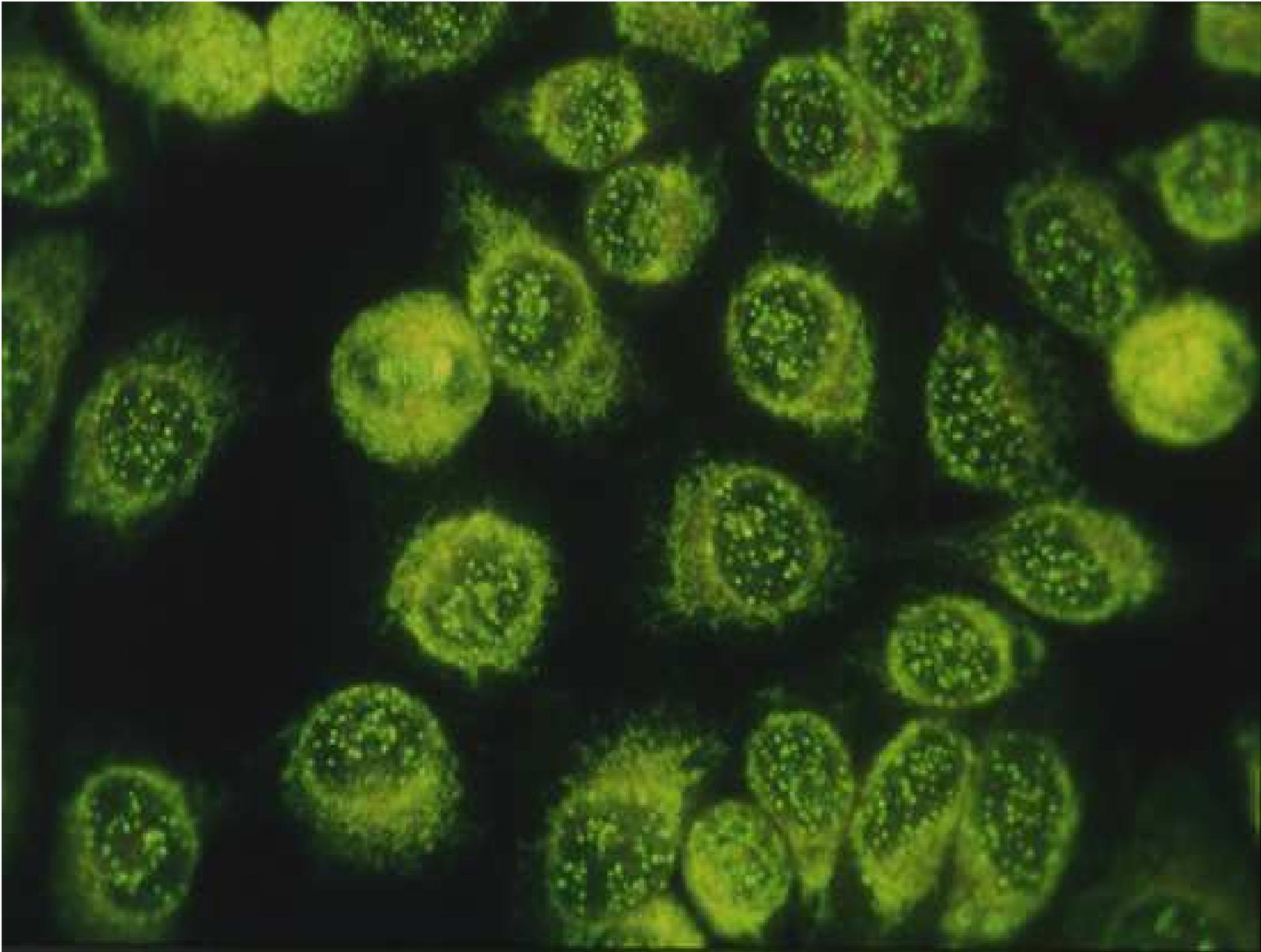
➤ Soit Ac spécifique de la Sclérodermie systémique (anti-centromere, anti-topoisomérase 1, anti-fibrillarine, anti-PMScI, anti-fibrilline, anti-RNA pol I ou III à un titre 1/100)

## Sclérodermie systémique cutanée limitée

En plus des critères précédents, infiltration distale, en aval des coudes et des genoux

# Specific microvascular changes that characterize the different nailfold videocapillaroscopic SSc patterns





# Criteres de classification des formes débutantes de SSc

- Donnent un poids différent au phénomène de Raynaud selon qu'il est subjectif ou objectif
- Accordent une importance à la capillaroscopie et aux auto-anticorps spécifiques de ScS
- Se basent sur l'extension de la sclérose cutanée.
- Les ScS limitées pourraient constituer des formes très précoces de la maladie.
- Cependant, certains patients certains patients répondant aux critères de LeRoy et Medsger ne développeront jamais de lésions cutanées de sclérose, même après plusieurs années d'évolution.

# 2013 classification criteria for SSc: an ACR/EULAR collaborative initiative (I)

- Skin thickening of the fingers extending proximal to the metacarpophalangeal joints: sufficient for the patient to be classified as having SSc;
- If that is not present, 7 additive items apply (with varying weights):
  - skin thickening of the fingers,
  - fingertip lesions,
  - telangiectasia,
  - abnormal nailfold capillaries,
  - interstitial lung disease or pulmonary arterial hypertension,
  - Raynaud's phenomenon,
  - SSc-related autoantibodies.

# 2013 classification criteria for SSc: an ACR/EULAR collaborative initiative (II)

Item	Sub-item(s)	Weight/ score†
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints ( <i>sufficient criterion</i> )	–	9
Skin thickening of the fingers ( <i>only count the higher score</i> )	Puffy fingers	2
	Sclerodactyly of the fingers (distal to the metacarpophalangeal joints but proximal to the proximal interphalangeal joints)	4
Fingertip lesions ( <i>only count the higher score</i> )	Digital tip ulcers	2
	Fingertip pitting scars	3
Telangiectasia	–	2
Abnormal nailfold capillaries	–	2
Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease ( <i>maximum score is 2</i> )	Pulmonary arterial hypertension	2
	Interstitial lung disease	2
Raynaud's phenomenon	–	3
SSc-related autoantibodies (anticentromere, anti-topoisomerase I [anti-Scl-70], anti-RNA polymerase III) ( <i>maximum score is 3</i> )	Anticentromere	3
	Anti-topoisomerase I	
	Anti-RNA polymerase III	

\*These criteria are applicable to any patient considered for inclusion in a systemic sclerosis study. The criteria are not applicable to patients with skin thickening sparing the fingers or to patients who have a scleroderma-like disorder that better explains their manifestations (eg, nephrogenic sclerosing fibrosis, generalised morphea, eosinophilic fasciitis, scleredema diabeticorum, scleromyxedema, erythromyalgia, porphyria, lichen sclerosis, graft-versus-host disease, diabetic cheiroarthropathy).

†The total score is determined by adding the maximum weight (score) in each category. Patients with a total score of  $\geq 9$  are classified as having definite systemic sclerosis. SSc, systemic sclerosis.

# Skin thickening of the fingers (I)

Puffy fingers



Score = 2

Only count higher score

# Skin thickening of the fingers (II)



Sclerodactily

Score = 4

Only count higher score



# fingertip lesions

Digital ulcers

Score = 2



Fingertip pitting scars

Score = 3



Only count higher score

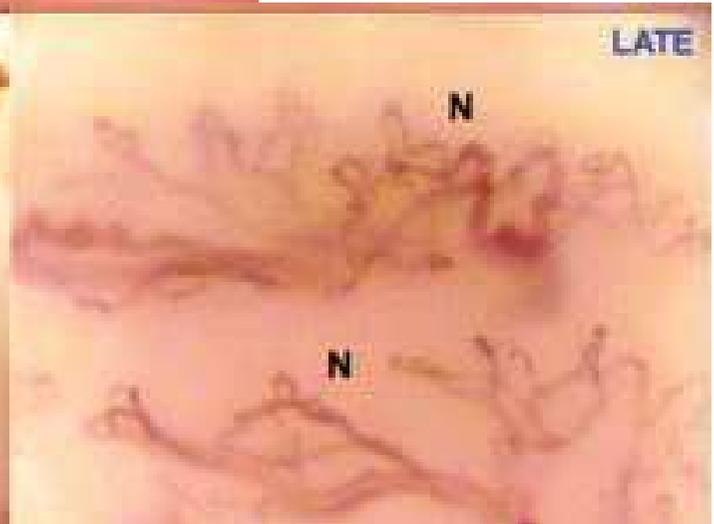
# telangiectasia



Score = 2



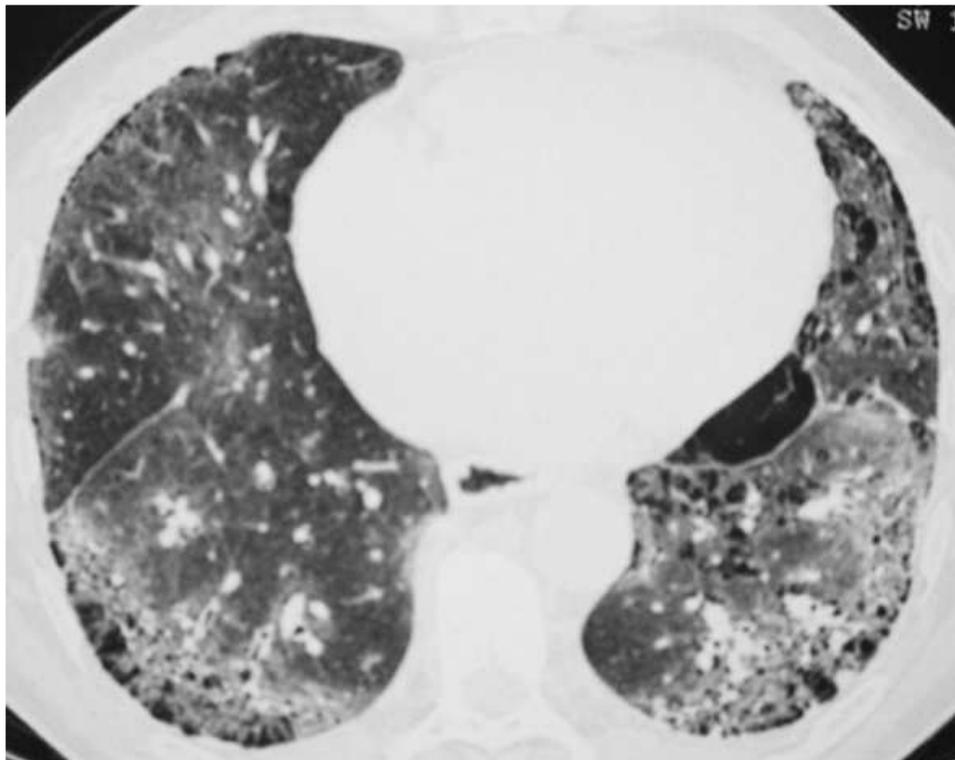
# Abnormal nailfold capillaries



Score = 2

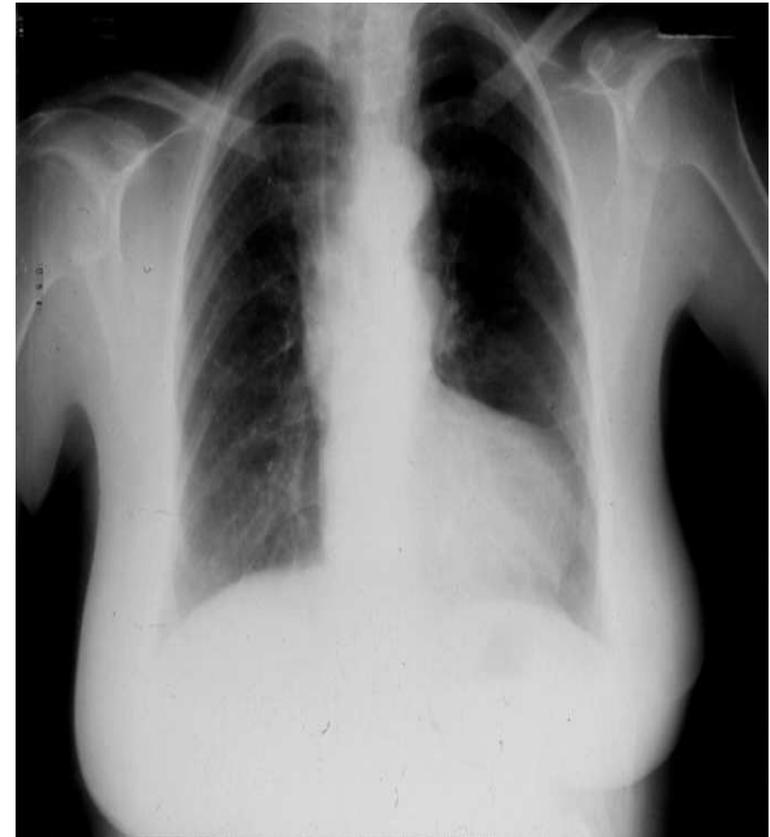
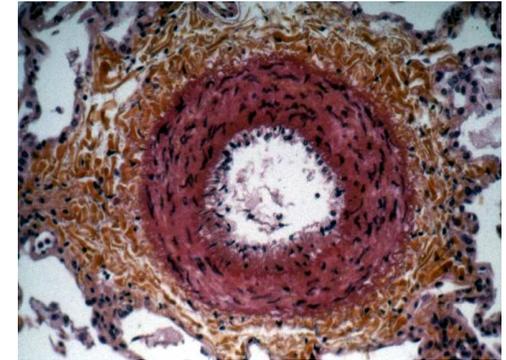
# Interstitial lung disease/pulmonary arterial hypertension

Score = 2



Maximum score = 2

Score = 2



# Raynaud's phenomenon



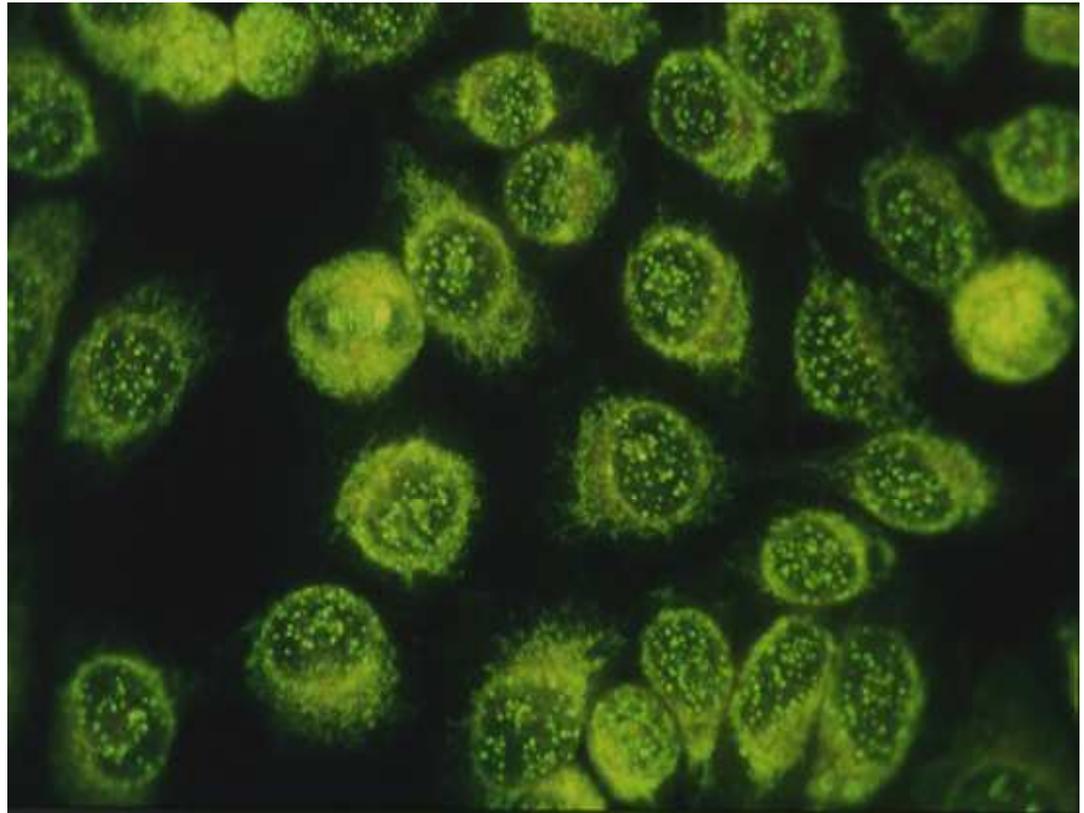
Score = 3

# SSc-related autoantibodies

Anti-centromere  
Anti-topoisomerase I  
Anti-RNA polymerase III

Score = 3

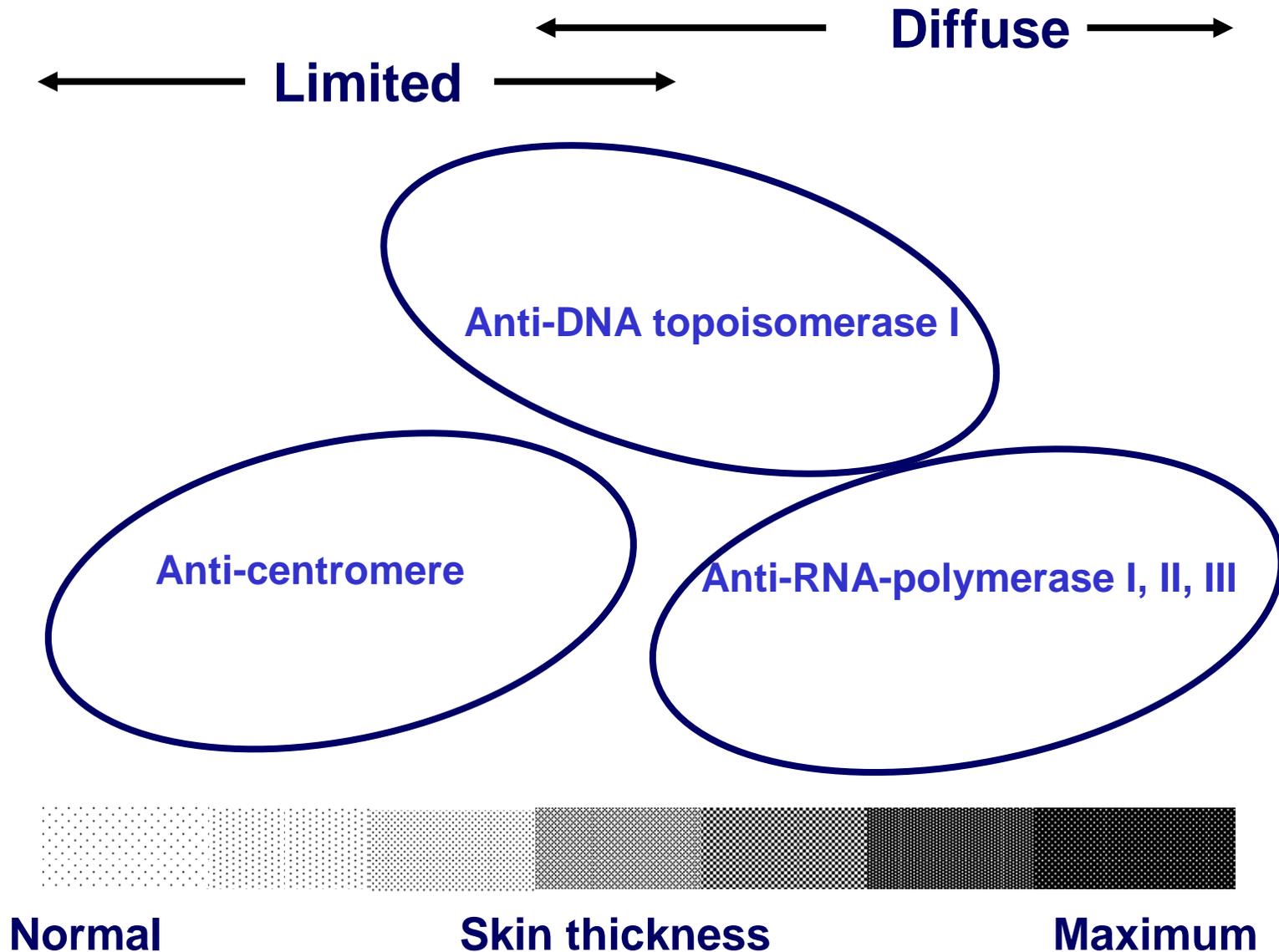
Maximum score = 3



## **2013 classification criteria for SSc: an ACR/EULAR collaborative initiative (II)**

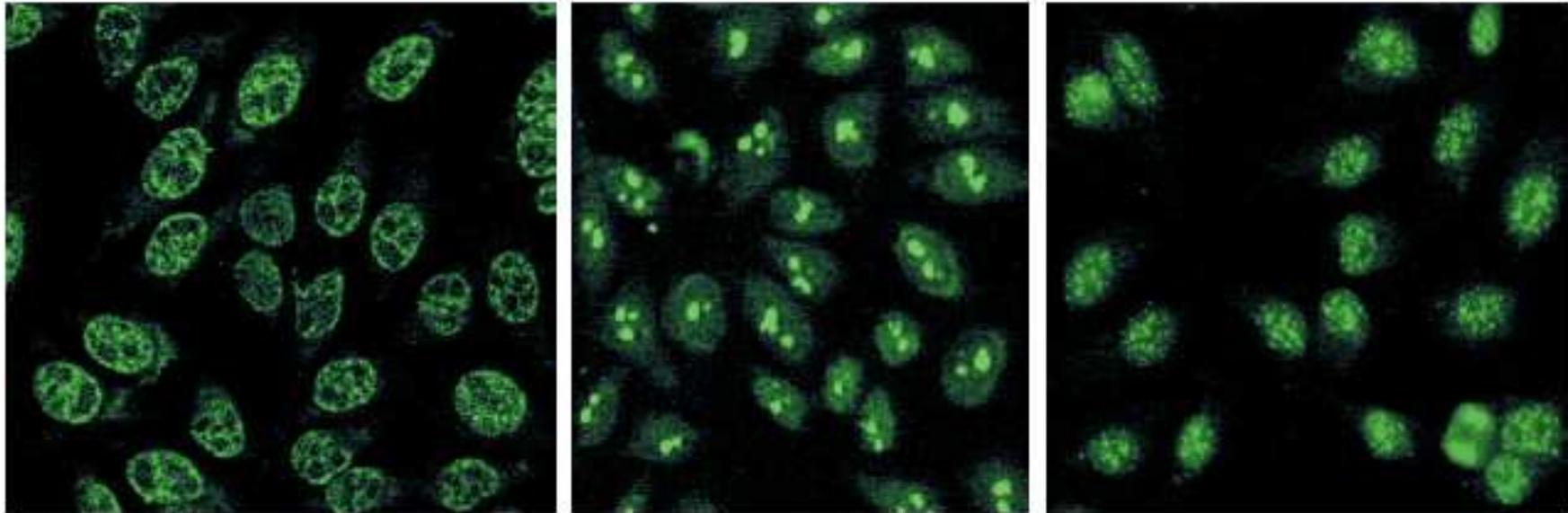
- Sensitivity 0.91 and specificity 0.92 for the new classification criteria
- Sensitivity 0.75 and specificity 0.72 for the 1980 ACR classification criteria.
- All selected cases classified on consensus-based expert opinion.
- All cases classified as SSc according to the 1980 ACR criteria were classified as SSc with the new criteria, and several additional cases were now considered to be SSc.

# Scleroderma: anti-nuclear antibodies



# Autoantibodies in scleroderma

A



B

Classic Autoantibodies	Clinical Features	New Autoantibodies	Role
Anti-topoisomerase I	Diffuse cutaneous scleroderma	Anti-endothelial cell	Induce apoptosis of endothelial cells
Anticentromere proteins	Limited cutaneous scleroderma, pulmonary hypertension	Anti-FBN 1	Activate normal human fibroblasts
Anti-RNA polymerase I/II	Diffuse cutaneous scleroderma, renal involvement	Anti-MMP 1 and 3	Prevent degradation of ECM proteins
Antipolymyositis, sclerosis	Polymyositis, calcinosis	Anti-PDGFR	Stimulate normal human fibroblasts through Ha-Ras-ERK1/2-ROS
Antifibrillar (U3RNP)	Diffuse cutaneous scleroderma, internal-organ involvement	Anti-Nag-2	Induce endothelial-cell apoptosis
Anti-Th/To	Limited cutaneous scleroderma, pulmonary fibrosis		

# Diagnostic différentiel

- Fasciite à éosinophiles
- Scléromyxoedème (mucinoïse papuleuse; association à une immunoglobuline monoclonale)
- Réaction chronique du greffon contre l'hôte
- Fibrose néphrogénique
- Diabète
- POEMS
- Syndrome progéria
- Porphyrie cutanée tardive