

20^{ème} réunion annuelle
Groupe Francophone de Recherche sur la Sclérodermie
Mercredi 23 novembre 2016
Amphithéâtre Aboulkher, Hôpital Cochin, PARIS



www.sclerodermie.net
Le site du GFRS

20^{ème} réunion annuelle
Groupe Francophone de Recherche sur la Sclérodermie
Mercredi 23 novembre 2016
Amphithéâtre Aboulkher, Hôpital Cochin, PARIS



9H00-9H30: Accueil des participants (Annabelle Benbouriche)

9H30: Annonce des lauréats 2016-2017 (Luc Mouthon et Nathalie Lambert)

Présentation des travaux financés par le GFRS

Modérateurs: Nathalie Lambert et David Launay

9H45: Contribution des cellules endothéliales dans la production lymphopoïétine stromale thymique (TSLP) et sécrétion de cytokines pro-fibrotiques par les cellules T dans la physiopathologie de la ScS chez l'homme. **Marie-Elise TRUCHETET, Bordeaux.**

10h00: Caractérisation de la réponse inflammatoire et pro-fibrosante des macrophages humains exposés à la silice cristalline, un contaminant environnemental impliqué dans le développement de la ScS. **Patrick JEGO, Rennes.**

10h15: Rôle des populations lymphocytaires cytotoxiques circulantes dans la souffrance endothéliale au cours de la sclérodermie systémique. **Audrey BENYAMINE, Marseille.**

10h30-10h45: Pause-café

Recherche fondamentale

Modérateurs : Laurence Michel et Thierry Martin

11h00: Caractérisation phénotypique et fonctionnelle des lymphocytes B dans la sclérodermie systémique. **Alexandra FORESTIER, Lille**

11h15: Etude de l'expression des protéines CTGF (CCN2) et NOV (CCN3) chez les patients atteints de sclérodermie systémique en fonction de l'existence ou non de troubles pigmentaires associés. **Pauline HENROT, Bordeaux**

11h30: Les femmes atteintes de sclérodermie systémique sont faibles sécrétrices de HLA-G soluble: influence sur le microchimérisme fœtal? **Marina EL HADDAD, Marseille**

11h45: Implication des basophiles dans la sclérodermie systémique. **Benjamin CHAIGNE, Paris-Cochin**

ORATEUR INVITE

12H10-13H00 : ARMANDO GABRIELLI, Ancona, ITALIE

13h00-14h00: Buffet au cloître de Port Royal

ORATEUR INVITE

14H00-14H50: DONALD TASHKIN, Los Angeles, ETATS UNIS

Insights into SSc-ILD from the Scleroderma Lung Studies

Modérateur: Luc Mouthon

Recherche Clinique

Modérateurs : Brigitte Granel et Bernard Imbert

15h00: Un programme personnalisé de rééducation ou des soins courants pour les patients atteints de sclérodémie systémique: Un essai contrôlé randomisé. **Luc Mouthon, Paris-Cochin**

15h15: Survie et facteurs pronostiques dans la sclérodémie systémique dans une cohorte multicentrique française, revue systématique et méta-analyse. **David LAUNAY, Lille**

15h30: Prévalence des anticorps antiphospholipides et leurs associations cliniques dans la sclérodémie systémique: les données à partir d'une cohorte française, une revue systématique et méta-analyse. **Vincent SOBANSKI, Lille**

15h45: Facteurs associés à la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes au cours de la sclérodémie systémique. **Sébastien SANGES, Lille**

16h00-16h15: Pause café

Suite Recherche Clinique

Modérateurs : Elisabeth Diot et Pierre Yves Hatron

16h15: Caractéristiques associées aux anticorps anti-fibrillarine chez les patients atteints de sclérodémie systémique. **Audrey BENYAMINE, Marseille.**

16h30: Les immunoglobulines intraveineuses dans la sclérodémie systémique: données d'une cohorte nationale française de 46 patients. **Sébastien SANGES, Lille**

16h45: Cyclophosphamide intra-veineux dans le traitement des pneumopathies infiltrantes diffuses associées à la sclérodémie systémique : SCLERO-CYC. **Luc MOUTHON, Paris, Cochin & David LAUNAY, Lille**

17h00: Cohorte du réseau d'intervention centrée sur le patient sclérodémique (RIPS-SPIN). **Luc MOUTHON pour les investigateurs de SPIN-RIPS, Paris-Cochin**

17H30-18H00: Assemblée Générale GFRS

20H00 : Repas du 20^{ème} anniversaire du GFRS

**Restaurant La Bouteille d'Or
(salon Cathédrale)**

Adresse : 9 Quai Montebello,
75005 Paris

Téléphone : 01 43 54 52 58



<http://www.boparis.com/>

Contribution des cellules endothéliales dans la production lymphopoïétine stromale thymique (TSLP) et sécrétion de cytokines pro-fibrotiques par les cellules T dans la physiopathologie de la ScS chez l'homme. **Marie-Elise TRUCHETET, Bordeaux.**

Caractérisation de la réponse inflammatoire et pro-fibrosante des macrophages humains exposés à la silice cristalline, un contaminant environnemental impliqué dans le développement de la sclérodermie systémique

Alain Lescoat¹⁻², Valérie Lecqueur², Patrick Jégo¹⁻².

1- Service de Médecine Interne, CHU Rennes, Université de Rennes 1, France

2- UMR INSERM U1085, Institut de Recherche sur la Santé, l'Environnement et le Travail (IRSET), Université de Rennes 1, France

Facteurs associés à la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes au cours de la sclérodermie systémique. **Sébastien SANGES, Lille**

Titre : Caractérisation phénotypique et fonctionnelle des lymphocytes B dans la Sclérodémie Systémique

A Forestier 1, 2, 3, 4, T Guerrier 1,2, S Dubucquoi 1,2,5, G Lefevre 1,2,5, I Yakoub-Agha 1,2,6, C Hauspie 1,2,5, PY Hatron 3,4, E Hachulla 1,2,3,4, M Labalette 1,2,5, D Launay 1, 2, 3, 4.

1. Univ. Lille, U995 - LIRIC - Lille Inflammation Research International Center, F-59000 Lille, France-2. INSERM, U995, F-59000 Lille, France-3. CHU Lille, Département de Médecine Interne et Immunologie Clinique, F-59000 Lille, France-4. Centre National de Référence des Maladies Autoimmunes et Systémiques Rares (Sclérodémie)-5. Institut d'immunologie Centre de biologie et pathologie, CHRU Lille-6. Service des Maladies du Sang, CHRU Lille

Texte du résumé (2000 caractères espaces compris, max 22 lignes).

La physiopathologie de la sclérodémie systémique (SSc) implique à la fois une atteinte endothéliale, une activation des fibroblastes et des altérations du système immunitaire tant humoral que cellulaire. Au-delà de la production d'auto-anticorps, les lymphocytes B (LB) pourraient jouer un rôle dans la physiopathologie de la SSc notamment par la production de cytokines proinflammatoires et profibrosantes. Les LB se distinguent en différentes sous-populations que l'on différencie par leur phénotype membranaire et par leurs propriétés fonctionnelles, notamment leur profil de production de cytokines.

L'objectif principal de ce travail était de décrire la répartition des différentes sous-populations lymphocytaires B, dont les LB régulateurs, chez des patients atteints de SSc, caractérisées sur le plan à la fois phénotypique et fonctionnel (production de cytokines pro-inflammatoires, pro-fibrosantes ou anti-inflammatoires).

Notre étude montre une perturbation de l'homéostasie des LB chez les patients atteints de SSc (n=40) avec, dans le sang périphérique et par rapport aux sujets sains (n=20) : une diminution des LB mémoires associée à une augmentation des LB naïfs et des LB CD21^{lo}CD38^{lo}. Par ailleurs, les LB des patients sclérodermiques exprimaient différents marqueurs d'activation, mais de manière inhomogène selon les sous-populations lymphocytaires. Cette étude met aussi en évidence des altérations fonctionnelles des LB dans la SSc avec une diminution de leurs capacités à produire de l'IL-10 et de l'IL-6 après une stimulation cellulaire de courte et de longue durée. Les taux sériques de BAFF, CXCL13, IL6 et les SFLC étaient augmentés chez les patients. Il existait des corrélations entre le taux de ces cytokines et les sous-populations LB.

Cette étude montre donc une altération de l'homéostasie B avec notamment une diminution des B régulateurs producteurs d'IL-10.

Ce projet a été soutenu par le GFRS dans le cadre d'une bourse de master 2 recherche 2014/2015 et par Novartis

Titre : Etude de l'expression des protéines CTGF (CCN2) et NOV (CCN3) chez les patients atteints de sclérodémie systémique en fonction de l'existence ou non de troubles pigmentaires associés

Auteurs : P.Henrot^{1,3}, C.Pain¹, J.Seneschal^{1,2}, A.Taieb^{1,2}, ME.Truchetet³, M.Cario-André¹

1 Inserm U1035, Université de Bordeaux ; 2 Service de dermatologie, hôpital Saint-André, Bordeaux ; 3 Service de rhumatologie, hôpital Pellegrin, Bordeaux

Adresse : Inserm U1035, équipe dermatologie, Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, bâtiment TP, 4^e étage - 33076 Bordeaux Cedex

Résumé : (22 lignes, 1990 caractères espaces compris)

Près de la moitié des patients atteints de sclérodémie systémique (ScS) présentent des troubles de la pigmentation cutanée. La mélanogenèse est sous la dépendance, outre les facteurs épidermiques, de facteurs dermiques produits par les fibroblastes et les cellules endothéliales. Parmi ces facteurs se trouve NOV (CCN3) (protéine appartenant à la même famille que CTGF (CCN2), protéine pro-fibrotique augmentée dans la ScS) qui aurait un rôle anti-fibrotique. Nous souhaitons ainsi disséquer le lien entre la composante fibrotique dermique et la pigmentation épidermique. Pour cela, des biopsies cutanées ont été réalisées chez 21 patients ScS, en zone lésionnelle (scléreuse avec ou sans trouble de pigmentation) et non lésionnelle pour 12 d'entre eux. Ces biopsies ont été séparées en 3 fragments qui ont été soit fixés pour analyses histologiques et immunohistochimiques, soit congelés à -80°C pour analyse protéomique ou transcriptomique, soit dissociés pour isoler les cellules cutanées afin de les analyser en protéomique ou transcriptomique. Des témoins de peau et des cellules saines sont utilisées en contrôle.

Nous avons dégagé deux types de troubles pigmentaires : une hyperpigmentation s'apparentant à un photo-vieillessement, et une dépigmentation péri-folliculaire apparaissant de manière précoce. Les niveaux d'expression de CCN2 et CCN3 varient chez les patients en fonction des données cliniques, aussi bien au niveau protéique qu'au niveau immunohistochimique. S'il existe des différences en fonction de l'atteinte pigmentaire, il semble que dans les fibroblastes sclérodermiques, la balance CCN2/CCN3 soit déséquilibrée tant au niveau de la zone lésionnelle que cliniquement non lésionnelle, suggérant que CCN2 et 3 pourraient être dérégulés intrinsèquement ou à des stades précoces.

Ce travail pourrait aboutir à l'identification d'un phénotype précoce basé sur l'atteinte pigmentaire, et au développement d'une thérapie basée sur la rééquilibration du ratio CCN2/CCN3.

Women with scleroderma are low soluble HLA-G secretors: influence on fetal microchimerism?

El Haddad M.^{1,2}, Karlmark K.R.^{1,2}, Di Christofaro J.^{2,3}, Martin G.V.^{1,2}, Roudier J.^{1,2,4}, Picard C.^{2,3,5} and Lambert N.C.^{1,2}

¹ INSERM UMRs1097, Marseille, France.

² Aix-Marseille University, Marseille France.

³ CNRS, EFS, ADES UMR 7268, 13916, Marseille, France.

⁴ Sainte Marguerite Hospital, Rheumatology dept, AP-HM, Marseille, France.

⁵ Immunogenetics laboratory, EFS-Alpes Méditerranée, Marseille, France.

Introduction/Aim: Higher quantities of persisting fetal microchimerism (FMc) are observed in women with systemic sclerosis (SSc) compared with healthy women. HLA-G is an important factor involved in the maternal acceptance of fetus during pregnancy. Low quantities of soluble HLA-G (sHLA-G) are associated with pregnancy complications, like preeclampsia. Women with preeclampsia have higher FMc passage towards maternal blood.

We tested whether women with SSc

- i) Are low sHLA-G secretors,
- ii) Have increased frequencies of HLA-G polymorphisms/haplotypes associated with low secretor profiles
- iii) Display reverse correlation between FMc and sHLA-G levels.

Material and Methods: HLA-G 5' URR/3' UTR polymorphism typing was performed on DNA samples from 96 HW and 106 women with SSc. Soluble HLA-G was measured by ELISA in plasma samples from 88 HW and 74 women with SSc. Male Mc was quantified by DYS14 real-time PCR in peripheral blood from women who had given birth to at least one male child.

Results: Women with SSc have lower quantities of sHLA-G in plasma than healthy women ($p < 0.0001$). The UTR2 HLA-G haplotype, defined as a low secretor haplotype, is more frequent in women with SSc, particularly women with diffuse cutaneous SSc ($p = 0.027$). Women with SSc with the lowest sHLA-G levels maintain the highest levels of FMc in their blood ($p < 0.0008$).

Conclusions: Women with SSc are low sHLA-G secretors. Soluble HLA-G levels are reversely correlated with quantities of persisting FMc in blood.

It remains to be elucidated how maternal sHLA-G levels modulate passage and/or long term maintenance of fetal cells.

Titre: Implication des basophiles dans la sclérodermie systémique.

B. Chaigne^{1,2,3,4}, **N. Dumoitier**^{1,2,3,5}, **A. Régent**^{1,2,3,4}, **J. London**^{3,4}, **M. Groh**^{3,4}, **R. Paule**^{3,4}, **B. Terrier**^{1,2,3,4,5}, **N. Thieblemont**^{1,2,3,5}, et **L. Mouthon**^{1,2,3,4,5}

¹*INSERM U1016, Institut Cochin, Paris, France ;*

²*CNRS UMR 8104, Paris, France ;*

³*Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris France ;*

⁴*Service de Médecine Interne, Centre de Référence Maladies Systémiques Autoimmunes Rares, vascularites nécrosantes et sclérodermie systémique, Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France ;*

⁵*LABEX Inflamex, Université Sorbonne Paris Cité, 75013, Paris, France ;*

Résumé (21 lignes, 1782 caractères espaces compris) :

Contexte : Les polynucléaires basophiles (PNB) ont été récemment identifiés comme capables de promouvoir la fibrose cutanée et stimuler les lymphocytes B (LB).

Objectif: Etudier le rôle des PNB dans la sclérodermie systémique (ScS).

Matériel et méthode: Les PNB périphériques de patients atteints de ScS et de sujets sains (HC) ont été analysés par cytométrie en flux (FACS). L'impact de la lignée basophile KU812F sur des LB et des fibroblastes purifiés de patients atteints de ScS a été évalué par FACS et par impédancemétrie (xCELLigence®).

Résultats: 65 patients atteints de ScS et 38 HC ont été recrutés. Une proportion accrue de PNB exprimant le marqueur d'activation CD203c a été identifiée chez les patients atteints de ScS comparativement aux HC (37,5% [24,3 à 59,0] vs 25,6% [13,6 à 41,7]; p <0,001). En présence de PNB KU812F activés, les LB de patients atteints de ScS produisaient plus d'interleukine-6 (IL-6) (21,2% [16,5 - 29,9] vs 14,9% [12,3 - 16,7], p <0,05) et de TGF-β (5,6% [4,7 - 7,2] vs 4,1% [2,6 - 5,4], p <0,05). En présence de PNB KU812F activés, la prolifération des fibroblastes de patients atteints de ScS était augmentée. L'intensité moyenne de fluorescence (MFI) de CRTH2 à la surface des PNB corrélait avec la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (r = 0,60, p <0,05) et le score de Rodnan modifié (r = - 0,77, p <0,01). Enfin la MFI de CRTH2 des PNB des patients sclérodermiques avec hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) était plus faible que celle des patients sclérodermiques sans HTAP (31476 [30213-31633] vs 59576 [41312 à 67788]; p <0,001).

Conclusions: Les PNB sont activés dans la ScS et sont capables de stimuler la production d'IL-6 et de TGF-β par les LB et la prolifération des fibroblastes de patients sclérodermiques.

ORATEUR INVITE

12H10-13H00 : ARMANDO GABRIELLI, Ancona, ITALIE

ORATEUR INVITE

14H00-14H50: DONALD TASHKIN, Los Angeles, ETATS UNIS

Insights into SSc-ILD from the Scleroderma Lung Studies

Modérateur: Luc Mouthon

A personalized physical therapy program or usual care for patients with systemic sclerosis: A randomized controlled trial.

Rannou F1, Boutron I2, Mouthon L3, Sanchez K4, Tiffreau V5, Hachulla E6, Thoumie P7, Cabane J8, Chatelus E9, Sibilia J9, Roren A4, Berezne A3, Baron G2, Porcher R2, Guillevin L3, Ravaud P2, Poiraud S4.

1From the division of physical medicine and rehabilitation, Department of Rheumatic and Musculoskeletal Diseases, AP-HP Cochin Hospital, Université Paris Descartes Sorbonne Paris Cité, and INSERM U1153. 2Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, AP-HP Hôtel Dieu Hospital, Université Paris Descartes Sorbonne Paris Cité, and INSERM U1153, Paris. 3Internal Medicine Department, Reference Center for rare diseases, AP-HP Cochin Hospital and Université Paris Descartes Sorbonne Paris Cité. 4From the division of physical medicine and rehabilitation, Department of Rheumatic and Musculoskeletal Diseases, AP-HP Cochin Hospital, Université Paris Descartes Sorbonne Paris Cité, and INSERM U1153. 5Department of Physical Medicine and Rehabilitation. 6Internal Medicine Department, Reference Center for rare diseases, Lille University Medical Center, University of Lille 2, Lille. 7Department of Physical medicine and rehabilitation, AP-HP Rothschild Hospital and Pierre and Marie Curie University. 8Internal Medicine Department, AP-HP Saint-Antoine Hospital and Pierre and Marie Curie University Paris. 9Department of Rheumatology, Hôpital Hautepierre, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, UMR INSERM 1109, Université de Strasbourg - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France.

OBJECTIVE: To compare a physical therapy program to usual care on disability of systemic sclerosis (SSc) patients.

METHODS: A 12-month follow-up, parallel-group randomized controlled trial involving a modified Zelen design was conducted in 4 tertiary-care hospitals. Patients were enrolled if they had a disability rating ≥ 0.5 on the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) or complaints of decreased mouth opening or limited range of motion of at least one joint. The experimental intervention (n=112, 110 analyzed) was a 1-month personalized supervised physical therapy program provided by trained care providers followed by home sessions. The comparator (n=108, 108 analyzed) was usual care that could include ambulatory physical therapy. The primary outcome was the HAQ-DI score.

RESULTS: There was no statistically significant difference in disability at 12 months (HAQ-DI between-group difference, -0.01; 95% CI -0.15 to 0.13; p=0.86). Disability was reduced at 1 month for patients in the physical therapy group (HAQ-DI between-group difference -0.14; 95% confidence interval [CI] -0.24 to -0.03; p=.01), at 6 months the HAQDI scores between-group difference was -0.12; 95% CI, -0.23 to 0.01; p = 0.054. There was a statistically significant difference for hand mobility and function, and pain, at 1 month. Microstomia was lower in the physical therapy group at 1, 6 and 12 months (between-group difference at 12 months, 1.62; 95% CI 0.32 to 2.93; p=0.01). No differences in adverse effects were observed.

CONCLUSION: A personalized physical therapy program did not reduce disability at 12 months but had short-term benefits for patients with SSc. This article is protected by copyright. All rights reserved.

Titre : Survival and prognosis factors in systemic sclerosis in a French multicentre cohort, systematic review and meta-analysis of the literature.

R Pokeerbux 1, 2, 3, 4, J Giovannelli 1,2, L Dauchet 5*, L Mouthon 6*, C Agard 7, JC Lega 8, Y Allanore 9, P Jego 10, B Biennvenu 11, S Berthier 12, O Fain 13, PY Hatron 3,4, E Hachulla 1,2,3,4, D Launay 1,2,3,4 and the French SSc Registry coauthors.

1. Univ. Lille, U995 - LIRIC - Lille Inflammation Research International Center, F-59000 Lille, France-2. INSERM, U995, F-59000 Lille, France-3. CHU Lille, Département de Médecine Interne et Immunologie Clinique, F-59000 Lille, France-4. Centre National de Référence des Maladies Autoimmunes et Systémiques Rares (Sclérodémie)-5. CHU Lille, Département d'Epidémiologie-6. Hôpital Cochin-APHP-Service de Médecine Interne -7. CHU Nantes, Service de Médecine Interne -8. CHU Lyon Sud, Service de Médecine Interne-9. Hôpital Cochin-APHP-Service de Rhumatologie-10. Service de Médecine Interne, CHU Rennes-11. Service de Médecine Interne, CHU Caen-12. Service de médecine interne et immunologie clinique, CHU Dijon-13. Hôpital Saint-Antoine-APHP-Service de Médecine Interne

* contributed equally to this work

Texte du résumé (2000 caractères espaces compris, max 22 lignes).

Several studies have examined prognostic factors in SSc, but only few have investigated extensive clinical and laboratory features in a large and well phenotyped population. In this study, we described survival, standardized mortality ratio (SMR) and prognostic factors in a well-characterised and multicentre first French cohort of unselected SSc patients. A systematic review of the literature and meta-analysis of prognostic factors was then performed. 587 SSc patients with recent diagnosis were followed up from January 2000 to December 2014. 408 (70.5%) had limited SSc and 173 (29.5%) had diffuse SSc (dSSc). Mean age at disease onset was 50.6± 14.5 years and mean follow-up was 4.85±3.49 years. 81 deaths were recorded. Overall survival rates at 1, 3, 5 and 10 years from diagnosis were 98,1%, 93,0%, 86,9% and 72,8% respectively. Overall SMR was 5.11 [confidence interval 95% (CI) 4.06-6.35]. Male sex, age of diagnosis>60 years, dSSc subtype, telangiectasia, decreased GFR, scleroderma renal crisis, severe dyspnoea, FVC<70%, DLCO<70%, interstitial lung disease (ILD), pulmonary hypertension (PH), muscular involvement, arrhythmia, bundle branch block, albuminemia<35g/l, CRP>8mg/l were strongly associated with a poorer survival. No association was found for specific antibodies. A total of 20 studies, with mid-cohort year from 1977 to 2009, were then included in the prognostic factors meta-analysis, corresponding to 13 768 patients. Pooled SMR was 2.94 [CI 2.31, 3.73]. Male sex, diffuse SSc, Scl-70 antibodies, joint, muscle, cardiac and renal involvement, severe dyspnoea, ILD, decreased FVC and DLCO, PH were strongly associated with survival. Our study shows a ten-year survival of 72,8% in the first French cohort of SSc patients and confirms male sex, dSSc, cardiopulmonary, renal and muscular involvements, decreased albuminemia and elevated CRP as main predictors of mortality.

Titre : PREVALENCE AND CLINICAL ASSOCIATIONS OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN SYSTEMIC SCLEROSIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

A Lemaire^{1,2*}, V Sobanski^{1,2,3,4*}, J Giovannelli⁵, L Dauchet⁵, S Dubucquoi^{3,4,6}, M Lambert^{1,2,3,4}, Pierre-Yves Hatron^{1,2}, E Hachulla^{1,2,3,4}, David Launay^{1,2,3,4}.

1. *CHU Lille, Département de Médecine Interne et Immunologie Clinique, F-59000 Lille, France*
2. *Centre National de Référence des Maladies Autoimmunes et Systémiques Rares (Sclérodermie)*
3. *Univ. Lille, U995 - LIRIC - Lille Inflammation Research International Center, F-59000 Lille, France*
4. *INSERM, U995, F-59000 Lille, France*
5. *CHU Lille, Service d'Epidémiologie, F-59000 Lille, France*
6. *CHU Lille, Laboratoire d'Immunologie, F-59000 Lille, France*

** contributed equally to this work*

Texte du résumé (2000 caractères espaces compris, max 22 lignes).

Background Antiphospholipid antibodies (aPL) can be present in the sera of systemic sclerosis (SSc) patients. Important variations of their prevalence are observed in the literature. Their clinical associations remain largely unknown. The aim of this study was to perform a systematic review of published reports and a meta-analysis to estimate the worldwide prevalence of aPL in SSc.

Methods A systematic review of the literature was carried out in PubMed and Embase between May 1975 and November 2015 by 3 of the authors (AL, VS and DL). Inclusion criteria were: French or English-language publication, adult patients with SSc, and at least 30 patients with SSc tested for lupus anticoagulant (LA), or/and anticardiolipin (aCL) or/and anti- β 2Glycoprotein 1 (anti- β 2GP1) antibodies. Meta-analysis was performed using number of aPL positive (at least one of the three antibodies positive) and negative patients. Meta-regression was used to study potential factors explaining the heterogeneity between studies.

Results 1291 references were retrieved as result of search, 79 articles were included for full text review after reading the titles and abstracts. Of these articles, 32 were assessed for eligibility. Finally, 24 studies were included in the meta-analysis, representing a total population of 3036 SSc patients. Prevalence of aPL positivity (one or more) in SSc in literature ranged from 0 to 58%. The overall pooled prevalence of aPL in SSc was 16% (95% CI [10-22]). LA was found in 0 to 16% of patients; aCL in 0 to 34% and anti- β 2GpI in 0 to 50%. The prevalence of aCL was 11% (95%CI [7-15]), and prevalence of anti- β 2GP1 was 9% (95% CI [3-19]). We reported a high heterogeneity among studies. Geographical factors and the presence of interstitial lung disease only partially explained this heterogeneity. No other clinical characteristics of patients was associated with the prevalence of aPL.

Conclusion The prevalence of aPL in SSc was highly variable (range 0-58%). The overall pooled prevalence was 16% (95%CI [10-22]) with a high heterogeneity among studies.

Titre : PREVALENCE AND CLINICAL ASSOCIATIONS OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN SYSTEMIC SCLEROSIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

A Lemaire^{1,2*}, V Sobanski^{1,2,3,4*}, J Giovannelli⁵, L Dauchet⁵, S Dubucquoi^{3,4,6}, M Lambert^{1,2,3,4}, Pierre-Yves Hatron^{1,2}, E Hachulla^{1,2,3,4}, David Launay^{1,2,3,4}.

1. *CHU Lille, Département de Médecine Interne et Immunologie Clinique, F-59000 Lille, France*
2. *Centre National de Référence des Maladies Autoimmunes et Systémiques Rares (Sclérodermie)*
3. *Univ. Lille, U995 - LIRIC - Lille Inflammation Research International Center, F-59000 Lille, France*
4. *INSERM, U995, F-59000 Lille, France*
5. *CHU Lille, Service d'Epidémiologie, F-59000 Lille, France*
6. *CHU Lille, Laboratoire d'Immunologie, F-59000 Lille, France*

** contributed equally to this work*

Texte du résumé (2000 caractères espaces compris, max 22 lignes).

Background Antiphospholipid antibodies (aPL) can be present in the sera of systemic sclerosis (SSc) patients. Important variations of their prevalence are observed in the literature. Their clinical associations remain largely unknown. The aim of this study was to perform a systematic review of published reports and a meta-analysis to estimate the worldwide prevalence of aPL in SSc.

Methods A systematic review of the literature was carried out in PubMed and Embase between May 1975 and November 2015 by 3 of the authors (AL, VS and DL). Inclusion criteria were: French or English-language publication, adult patients with SSc, and at least 30 patients with SSc tested for lupus anticoagulant (LA), or/and anticardiolipin (aCL) or/and anti- β 2Glycoprotein 1 (anti- β 2GP1) antibodies. Meta-analysis was performed using number of aPL positive (at least one of the three antibodies positive) and negative patients. Meta-regression was used to study potential factors explaining the heterogeneity between studies.

Results 1291 references were retrieved as result of search, 79 articles were included for full text review after reading the titles and abstracts. Of these articles, 32 were assessed for eligibility. Finally, 24 studies were included in the meta-analysis, representing a total population of 3036 SSc patients. Prevalence of aPL positivity (one or more) in SSc in literature ranged from 0 to 58%. The overall pooled prevalence of aPL in SSc was 16% (95% CI [10-22]). LA was found in 0 to 16% of patients; aCL in 0 to 34% and anti- β 2GpI in 0 to 50%. The prevalence of aCL was 11% (95%CI [7-15]), and prevalence of anti- β 2GP1 was 9% (95% CI [3-19]). We reported a high heterogeneity among studies. Geographical factors and the presence of interstitial lung disease only partially explained this heterogeneity. No other clinical characteristics of patients was associated with the prevalence of aPL. Conclusion The prevalence of aPL in SSc was highly variable (range 0-58%). The overall pooled prevalence was 16% (95%CI [10-22]) with a high heterogeneity among studies.

Facteurs associés à la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes au cours de la sclérodémie systémique.

S. Sanges (1,2,3), J. Giovannelli (2,3), V. Sobanski (1,2,3), S. Morell-Dubois (2, 3), H. Maillard (2,3), M. Lambert (1,2,3), N. Lamblin (4), P. De Groote (4), JF. Bervar (5), PY. Hatron (2,3), E. Hachulla (1,2,3), D. Launay (1,2,3)

(1) Univ. Lille, INSERM U995 - LIRIC - Lille Inflammation Research International Center, F-59000 Lille, France

(2) CHU Lille, Département de Médecine Interne et Immunologie Clinique, F-59000 Lille, France

(3) Centre National de Référence Maladies Systémiques et Auto-immunes Rares (Sclérodémie Systémique), F-59000 Lille, France

(4) CHU Lille, Service de Cardiologie, F-59000 Lille, France

(5) CHU Lille, Service de Pneumologie, F-59000 Lille, France

Contexte. Notre travail vise à déterminer les facteurs associés à la distance de marche de 6 minutes (DM6) chez les patients atteints de sclérodémie systémique (SSc) (objectif principal), en particulier en cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) (objectif secondaire). Méthodes. Les patients de notre centre étaient inclus dans cette étude transversale s'ils validaient les critères ACR/EULAR 2013 de la SSc. Les données, recueillies prospectivement, comprenaient les données cliniques et biologiques, les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR), l'échocardiographie transthoracique (ETT) et les scores composites (EScSG-AI, Medsger, HAQ-DI). Les associations entre la DM6 et les différentes variables étaient étudiées par régression linéaire. Résultats. La population globale comprenait 298 patients. L'analyse univariée retrouvait des associations fortes avec les paramètres cardiorespiratoires (notamment classe NYHA, Nt-pro-BNP, ETT et EFR), une association faible avec l'atteinte articulaire et pas d'association avec l'atteinte musculaire. En analyse multivariée, les paramètres indépendamment associés avec la DM6 étaient le sexe, l'âge, l'IMC, le tabagisme, la variation de fréquence cardiaque (Δ FC), la classe NYHA et la CRP. Une analyse de sensibilité incluant le score HAQ-DI montrait son association indépendante avec la DM6. Le sous-groupe PID-SSc comprenait 113 patients. L'analyse univariée retrouvait des associations fortes avec les paramètres cardiorespiratoires, mais pas avec les paramètres musculosquelettiques. En analyse multivariée, les variables indépendamment associées à la DM6 étaient le sexe, l'âge, la Δ FC et la classe NYHA. En analyse de sensibilité incluant le score HAQ-DI, celui-ci était indépendamment associé à la DM6. Conclusion. Au cours de la SSc, la DM6 est fortement et indépendamment associée à la Δ FC (pouvant traduire une insuffisance chronotrope s'intégrant dans une dysautonomie) et aux évaluations subjectives de limitation fonctionnelle.

Titre : Caractéristiques associées aux anticorps anti-fibrillarine chez les patients atteints de Sclérodémie Systémique (ScS)

Auteurs/Adresses : A.Benyamine (1); N. Bardin (2) ; E.Bernit (1) ; C.Gomez (3); G.Kaplanski (1); S.Mallet (4) ; P.Disdier (1), P-J.Weiller (1); D.Launay (5) ; A.Hij (6); D.Farge (6) ; P.Rossi (1), B.Granel (1)

Orateur : Benyamine Audrey

Adresse : service de médecine interne, hôpital Nord, 13915 Marseille

Tél : 04 91 96 87 11 / Fax : 04 91 96 80 80 / courriel : audrey.benyamine@ap-hm.fr

(1) Médecine interne, pôle MINC, Marseille

(2) Laboratoire d'Immunologie, Marseille

(3) Pneumologie, Marseille

(4) Dermatologie, Marseille

(5) Médecine Interne, Lille

(6) Médecine Interne, Paris Saint Louis

Mots Clés : Anticorps anti-fibrillarine/fluorescence nucléolaire/Sclérodémie Systémique.

Objectif : La place des anticorps anti-fibrillarine (AFA) dans le paysage sclérodermique (ScS) est peu connue. Nous souhaitons déterminer le phénotype associé aux AFA dans la ScS.

Patients et Méthodes : Dix patients ont été sélectionnés pour leur positivité des AFA à partir de la banque de sérums du laboratoire d'immunologie de Marseille entre 2013 et 2015. Les AAN étaient dépistés par immunofluorescence indirecte sur cellules HEp2. Les AFA étaient détectés par EliA™ Symphony. Les patients AFA+ étaient comparés aux patients ScS témoins.

Résultats : Les 10 patients ScS AFA+ (7F, 3H) avaient un âge moyen de 51,2 ans (+/-12,9). L'aspect de la fluorescence des AAN était nucléolaire et caractéristique des AFA. Les anticorps anti-ADN natif, -centromère, -topoisomérase 1 et -ARN polymérase 3 étaient négatifs.

En comparaison avec la population ScS témoin, l'âge, la proportion des formes cutanées et d'ulcères digitaux ne différaient pas. Une plus grande fréquence d'hommes était retrouvée associée à la positivité des AFA. Une atteinte myositique était observée chez 3/10 ScS AFA+ mais pas chez les témoins ScS. L'atteinte pulmonaire infiltrante diffuse semblait plus fréquente chez les ScS AFA+ (40% versus 17,5%) et se compliquait plus souvent d'hypertension pulmonaire (30% versus 7,3%). L'atteinte cardiaque était présente chez 3/10 ScS AFA+ et pas chez les témoins ScS. L'atteinte digestive semblait plus fréquente chez les ScS AFA+.

Discussion : Notre petite série, comme la littérature, montre des caractéristiques associées aux ScS AFA+ à savoir l'hypertension pulmonaire, myosite, atteinte cardiaque et digestive.

Conclusion : La recherche des AFA doit être proposée en cas d'aspect de fluorescence nucléolaire évocatrice sur HEp-2, en l'absence d'auto-anticorps spécifiques de la ScS et/ou devant un phénotype clinique particulier. Ce dernier devra être précisé par une étude menée au sein du GFRS sur un plus grand nombre de patients ScS AFA+.

Intravenous immunoglobulins in systemic sclerosis: data from a French nationwide cohort of 46 patients.

S. Sanges (1,2,3,4), S. Rivière (5), O. Fain (5), T. Martin (6), A. Le Quellec (7), E. Chatelus (8), A. Lescoat (9), P. Jégo (9), C. Cazalets (9), T. Quéméneur (10), N. Le Gouellec (10), P. Senet (11), C. Francès (11), A. Deroux (12), B. Imbert (12), A. Mekinian (5), L. Boukari (13), T. Sène (14), C. Deligny (15), A. Mathian (16), C. Agard (17), G. Pugnet (18), P.Y. Hatron (1,2,3,4), E. Hachulla (1,2,3,4)*, D. Launay (1,2,3,4)*

(1) Univ. Lille, INSERM U995 - LIRIC - Lille Inflammation Research International Center, F-59000 Lille, France. (2) CHU Lille, Département de Médecine Interne et Immunologie Clinique, F-59000 Lille, France. (3) Centre National de Référence Maladies Systémiques et Auto-immunes Rares (Sclérodémie Systémique), F-59000 Lille, France. (4) FHU IMMINEnt (Immune-Mediated Inflammatory Diseases and Targeted Therapies), F-59000 Lille, France. (5) AP-HP, Hôpital Saint Antoine, Service de Médecine Interne, Paris, France; UPMC Université Paris 06, Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, Paris, France. (6) Service d'Immunologie Clinique, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, UPR CNRS 3572, Strasbourg, France. (7) Service de Médecine Interne et Maladies Multi-Organiques de l'Adulte, Hôpital Saint-Éloi, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Montpellier, Montpellier, France (8) Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, CHU Haute-pierre, Service de Rhumatologie, Centre de Référence des Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares; Université de Strasbourg; Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg; INSERM UMR 1109, Strasbourg, France. (9) Service de Médecine Interne, Centre Hospitalo-Universitaire de Rennes, Université de Rennes 1, Rennes, France (10) Service de Médecine Interne, Néphrologie et Médecine Vasculaire, Centre Hospitalier de Valenciennes, Valenciennes, France. (11) Service de Dermatologie, Hôpital Tenon, AP-HP, UPMC, Paris, France (12) Service de Médecine Interne, Université Grenoble Alpes, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble, Grenoble. (13) Service de Médecine Interne, Hôpital Jean-Verdier, AP-HP, Université Paris-13, Bondy, France. (14) Service de Médecine Interne et Rhumatologie, GH Diaconesses Croix Saint Simon, Paris, France. (15) Service de Médecine Interne et Rhumatologie 3C/5D, Centre Hospitalier Universitaire Pierre Zobda-Quitman, Fort-de-France, Martinique. (16) Service de Médecine Interne 2, Centre de Référence National pour le Lupus et le Syndrome des Antiphospholipides, institut E3M, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France; Sorbonne universités, UPMC université Paris 06, 75013 Paris, France. (17) Service de médecine interne, Hôtel-Dieu, CHU de Nantes, Nantes, France. (18) CHU, Université de Toulouse, Faculté de Médecine, Service de Médecine Interne, Toulouse, France; INSERM, UMR 1027, Toulouse, France. * EH and DL contributed equally to this work.

Background. Systemic sclerosis is a severe condition whose pathogenesis involves aberrant fibrogenesis and immunological dysregulation. As intravenous immunoglobulins (IVIG) exhibit both immunomodulatory and antifibrotic properties, they may be a relevant treatment for this disease, as was suggested by previous studies. The objective of this work is thus to further assess the efficacy and safety of IVIG in SSc.

Methods. 46 patients from 19 centers across France were retrospectively recruited. They were included if they had a definite diagnosis of SSc according to the 2013 ACR/EULAR classification criteria and received at least 1 IVIG infusion at a dosage > 1g/kg/cycle. Relevant data collected at IVIG discontinuation were compared to those collected at IVIG initiation.

Results. We observed a significant improvement of muscle pain (74% vs. 20%, $p < 0.0001$), muscle weakness (45% vs. 21%, $p = 0.01$), joint pain (44% vs. 19%, $p = 0.02$), CK levels (1069 ± 1552 UI vs. 288 ± 449 UI, $p < 0.0001$) and CRP levels (13.1 ± 17.6 mg/L vs. 9.2 ± 16.6 mg/L, $p = 0.001$) after IVIG. We also noted a trend for an improvement of GERD (68% vs. 53%, $p = 0.06$) and bowel symptoms (42% vs. 27%, $p = 0.06$). There was no obvious effect of IVIG on skin and cardiorespiratory involvement. Finally, corticosteroid daily dose was significantly lower by the end of treatment (13.0 ± 11.6 mg/d vs. 8.9 ± 10.4 mg/d, $p = 0.01$). Only two severe adverse events were reported (one case of deep vein thrombosis and one case of diffuse edematous syndrome).

Conclusion. Our work suggests that IVIG is a safe therapeutic option that may be effective in improving musculoskeletal involvement, systemic inflammation, digestive tract symptoms and corticosteroid tapering in SSc. Randomized controlled trials are needed to confirm these data.

Cyclophosphamide intra-veineux dans le traitement des pneumopathies infiltrantes diffuses associées à la sclérodermie systémique : SCLERO-CYC

Luc Mouthon & David Launay

Service de Médecine Interne, hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France;
Service de Médecine Interne, CHRU, Lille;

1- RÉSUMÉ

Rationnel

Les pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) constituent actuellement une des deux premières causes de mortalité au cours de la sclérodermie systémique (ScS). Deux essais prospectifs multicentriques randomisés contre placebo n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique net du cyclophosphamide administré par voie orale ou intraveineuse chez des malades ayant une PID associée à une ScS (PID-SSc) sans notion d'aggravation de la fonction respiratoire au moment de l'inclusion. Chez des malades ayant une PID-SSc aggravative, une stratégie associant cyclophosphamide intraveineux pendant six mois puis azathioprine pendant 18 mois a permis de stabiliser ou améliorer 72% et 50% des malades à 6 et 24 mois, respectivement, dans une étude rétrospective multicentrique.

Méthode

Nous envisageons de mener un essai multicentrique prospectif randomisé évaluant l'efficacité d'un traitement associant cyclophosphamide intraveineux (0.6 g/m²/mois) pendant 12 mois et prednisone 15 mg/j comparativement à un traitement par prednisone 15 mg/j.

Nous envisageons d'inclure 84 patients ayant une ScS répondant aux critères diagnostiques de l'ACR et/ou de Leroy et Medsger et une PID aggravative définie par une diminution d'au moins 15% de la DLCO et/ou d'au moins 10% de la capacité vitale forcée et/ou de la capacité pulmonaire totale dans les 12 ± 3 mois précédant l'inclusion. Tous les traitements habituellement prescrits dans la ScS seront autorisés, aucun d'entre eux n'ayant fait la preuve de son efficacité dans une étude prospective randomisée. Les autres traitements anti-fibrosants ou immunosuppresseurs ne seront pas autorisés. Soixante quatorze patients devront être inclus (42 dans chaque groupe) pour assurer à l'essai une puissance de 80% de mettre en évidence une augmentation de la fréquence de stabilisation/amélioration des sujets à 12 mois estimée à 15% sous prednisone seule à 50% sous cyclophosphamide et prednisone (au risque alpha conventionnel de 5%).

La période d'inclusion des malades sera de 2 ans. La durée du suivi sera de 1 an. La durée totale de l'étude sera de 3 ans. Le critère d'évaluation principal sera l'évolution de la capacité vitale forcée à 12 mois. Les critères d'évaluation secondaires seront le test de marche de 6 min, le score de dyspnée, le Health Assessment Questionnaire disability index (HAQDI), l'échelle de St Georges et le SF36, les anomalies observées sur le scanner thoracique haute résolution. Des EFR seront effectuées à 6 mois et à un an. Chez les patients présentant une aggravation de plus de 10% des volumes pulmonaires et/ou de plus de 15% de la DLCO mesurés au moment de l'inclusion, le traitement protocolaire sera interrompu dans le bras cyclophosphamide et un traitement par cyclophosphamide sera proposé chez les malades recevant un traitement par prednisone seule.

Inclusions

36 patients ont été inclus au 15 octobre 2016

COHORTE DU RÉSEAU D'INTERVENTION CENTRÉE SUR LE PATIENT SCLERODERMIQUE (RIPS) (SPIN)

Luc Mouthon pour les investigateurs de SPIN-RIPS

³Internal Medicine Department, Reference Center for rare diseases, AP-HP Cochin Hospital and Université Paris Descartes Sorbonne Paris Cité.

Résumé

Le Réseau d'Intervention centrée sur la Patient Sclérodermique (RIPS) émerge d'une collaboration internationale entre des organisations de patients, de cliniciens, et de chercheurs, dont l'objectif est de développer une infrastructure qui sera utilisée pour tester des interventions peu coûteuses et accessibles à tous. Ces interventions viseront à réduire les incapacités et à améliorer la QVAS des personnes vivant avec une maladie chronique rare, telle que la sclérose systémique (ScS), mieux connue sous le nom de sclérodermie. Ainsi, les objectifs à long-terme du RIPS sont (1) de développer une cohorte de patients qui servira à récolter d'importantes données sur les problèmes rencontrés par des personnes vivant avec la ScS, tels que la fatigue, l'apparence physique, les limitations physiques et la QVAS, et (2) d'utiliser la cohorte pour développer une infrastructure qui testera des interventions accessibles et facilement administrables, dans le but de réduire les incapacités et d'améliorer la QVAS des patients atteints de ScS. Le RIPS emploiera le modèle d'Essai Randomisé Contrôlé à cohortes multiples (ERCcm), qui fut développé afin de profiter des avantages des modèles de cohorte conçus pour des collectes de données longitudinales, ainsi que pour répondre à certaines limitations des modèles traditionnels d'ERC dans le contexte d'ERC pragmatiques. En guise de première étape, ce protocole établit la mise en place de la cohorte du RIPS. Ainsi, les objectifs de la présente proposition de recherche pour la cohorte du RIPS sont :

- 1) Établir une cohorte continue et longitudinale de patients atteints de ScS qui servira à assurer une meilleure compréhension des problèmes importants identifiés par les patients (ex. la fatigue, l'apparence physique, les limitations physiques et la QVAS), à déterminer la meilleure façon de mesurer les résultats reliés à ces problèmes, et à planifier des interventions visant à résoudre ces problèmes.
- 2) Obtenir le consentement éclairé des patients atteints de ScS recrutés pour la cohorte du RIPS. Ce consentement écrit nous permettra d'utiliser les données en tant que mesures comparatives dans l'évaluation de l'efficacité des interventions psychosociales et des interventions de réadaptation élaborées et testées par le RIPS.
- 3) Obtenir le consentement écrit des patients atteints de ScS faisant partie de la cohorte du RIPS. Ce consentement permettra aux chercheurs de contacter les patients afin de leur offrir de participer aux interventions développées par le RIPS qui pourraient potentiellement les intéresser (en se basant sur leurs réponses aux questionnaires de base de la cohorte du RIPS).

L'autorisation de la CNIL et du CPP a été obtenue en mai 2016 pour la France. Le 22 novembre 2016 150 patients sclérodermiques étaient recrutés dans SPIN (RIPS) sur 5 centres. Deux centres ouverts n'avaient pas encore inclus de patient et 5 centres étaient en cours de mise en place. Au 22 novembre 2016 plus de 1324 patients sclérodermiques étaient recrutés dans SPIN, pour majorité aux Etats Unis et au Canada.