La sclérodermie systémique

Prise en charge aujourd'hui

Prof. Marie-Elise Truchetet M.D, Ph.D
Service de Rhumatologie, Hôpital Pellegrin
CNR des Maladies autoimmunes systémiques rares
UMR CNRS 5164 ImmunoConcept, Université de Bordeaux
https://www.reso-bordeaux.fr

Liens d’intérêts

- Intérêts financiers
  (Aucun)

- Liens durables ou permanents

  (Aucun)

- Interventions ponctuelles

  (Pfizer, roche, UCB, Lilly, MSD, Medac, Nordic, BMS, Roche, Abbvie, UCB, Lilly, BMS, SOBI, Werfen)

- Intérêts indirects

  (Pfizer, Galapagos)

Prenons Mr C. en consultation

- Patient de 51 ans, notaire
- Aucun antécédent médical personnel
- Présente depuis 3-4 mois un enraidissement des mains
- De façon concomitante il tolère moins le froid
- Sa peau devient « dure »

Faire le diagnostic

SCLÉRODERMIE

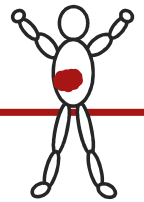
SYSTÉMIQUE

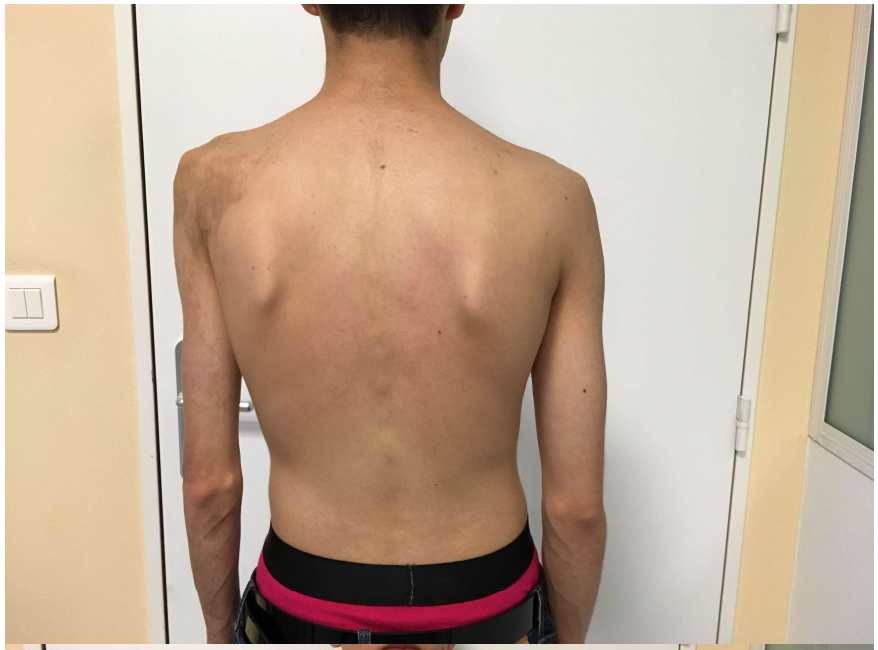
- **En plaque**
- **Monomélique**
- **Généralisée**

LOCALISÉE

= Morphée

- Pas de phénomène de Raynaud
- Pas d'anticorps





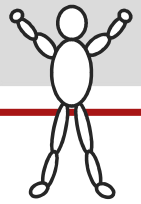
DAYone

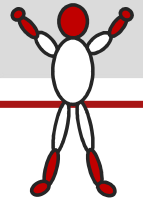
SCLÉRODERMIE

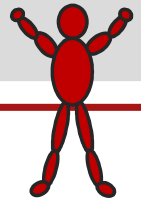
SYSTÉMIQUE

Limitée	Cutanée limitée	Cutanée diffuse

Phénomène de Raynaud et autoanticorps positifs – capillaroscopie anormale







LOCALISEE

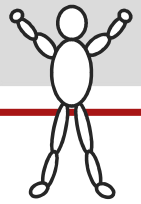
= Morphée

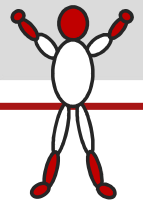
- Pas de phénomène de Raynaud
- Pas d'anticorps

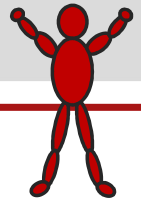
SCLÉRODERMIE

SYSTÉMIQUE

Limitée	Cutanée limitée	Cutanée diffuse
Phénomène de Raynaud et autoanticorps positifs – capillaroscopie anormale		
• Atteinte vasculaire • Plutôt anti-centromères • + Atteinte d'organe	• Atteinte vasculaire • Télangiectasies • Calcinoses • Plutôt anti-centromères	• Plus de fibrose • Plus de crises rénales • Pus de mortalité • Plutôt anti-Scl70







Anti-RNA pol III

LOCALISEE

= Morphée

- Pas de phénomène de Raynaud
- Pas d'anticorps

SCLÉRODERMIE

SYSTÉMIQUE

Limitée	Cutanée limitée	Cutanée diffuse

Phénomène de Raynaud et autoanticorps positifs – capillaroscopie anormale

Atteinte pulmonaire
HTAP
Atteinte myocardique
Crise rénale
Atteinte ostéo-articulaire
Atteinte digestive

Anti-RNA pol III

LOCALISEE

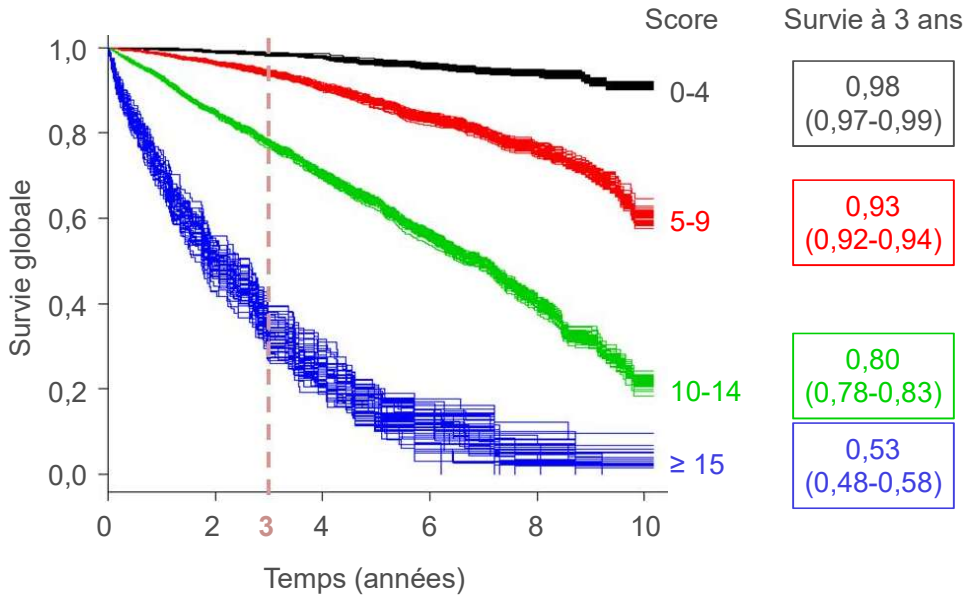
= Morphée

- Pas de phénomène de Raynaud
- Pas d'anticorps

Le pronostic

Pronostic général: survie

Variable	Score
Age > 65 ans	6
CRP élévation	4
DCLP < 60 %	4
Age (50-65 ans)	3
Dyspnée	3
Protéinurie	3
FVC < 70 %	2
Crise rénale	2
LVEF < 50 %	2
Sexe masculin	1
Rodnan > 14	1
Ulcères digitaux	1
Faiblesse musculaire	1
Raideur articulaire	1
Fibrose pulmonaire	1



- Le score « Scope » permet d'estimer la survie à 3 ans des patients sclérodermiques et défini des groupes de patients à risque
- Application de stratégies thérapeutiques ?

Elhai M, et al Ann Rheum Dis. 2017 Nov;76(11):1897-1905

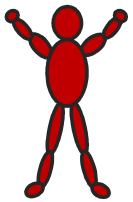
Pronostic spécifique d'atteinte viscérale: pneumopathie interstitielle diffuse

Facteurs fortement associés au risque et identifiés dans plusieurs cohortes	
Démographie	• **Origine afro-américaine**[1,3,5,6]
Statut maladie	• **Forme cutanée diffuse**[1,3,5]
Biomarqueurs	• **Anti-topoisomérase I** (ou Anti-Scl-70)[1-5] **+** • **Anti-Th/To,** Anti-PM-Scl, **Anti-Ro52**[2,5] **+** • **Anticentromère Absents**[1,3,4]
Facteurs parfois identifiés, mais à confirmer	
Démographie	• ***Sexe masculin***[3-5]
Comorbidités	• ***Reflux gastro-œsophagien***[1,3] • ***Ulcères digitaux***[1,5] • ***Hypertension artérielle pulmonaire***[5]

1. Ashmore P, *et al.* Interstitial lung disease in south africans with systemic sclerosis. Rheumatol Int 2018;38:657–62.
2. Briggs DC, *et al.* Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. Lancet 1991;338:661-62.
3. Wells AU, *et al.* Interstitial lung disease in systemic sclerosis. Semin Respir Crit Care Med 2014;35:213-21.
4. Wangkaew S, *et al.* Incidence and predictors of interstitial lung disease (ILD) in Thai patients with early systemic sclerosis: Inception cohort study. Mod Rheumatol 2016;26:588-93.
5. Perelas A, *et al*. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Lancet Respir Med 2020;8:304-20
6. Steelandt A, *et al*. Ethnic influence on the phenotype of French patients with systemic sclerosis. Joint Bone Spine 2021;88:105081.

Pronostic de Mr. C

Variable	Score
Age > 65 ans	6
CRP élévation	4
DCLP < 60 %	4
Age (50-65 ans)	3
Dyspnée	3
Protéinurie	3
FVC < 70 %	2
Crise rénale	2
LVEF < 50 %	2
Sexe masculin	1
Rodnan > 14	1
Ulcères digitaux	1
Faiblesse musculaire	1
Raideur articulaire	1
Fibrose pulmonaire	1



Facteurs fortement associés au risque et identifiés dans plusieurs cohortes	
Démographie	• **Origine afro-américaine**[1,3,5,6]
Statut maladie	• **Forme cutanée diffuse**[1,3,5]
Biomarqueurs	• **Anti-topoisomérase I** (ou Anti-Scl-70)[1-5] **+** • **Anti-Th/To,** Anti-PM-Scl, **Anti-Ro52**[2,5] **+** • **Anticentromère Absents**[1,3,4]
Facteurs parfois identifiés, mais à confirmer	
Démographie	• ***Sexe masculin***[3-5]
Comorbidités	• ***Reflux gastro-œsophagien***[1,3] • ***Ulcères digitaux***[1,5] • ***Hypertension artérielle pulmonaire***[5]

Le bilan initial

Examen clinique complet

- mRSS
- Ausculation cardiopulmonaire
- Examen articulaire
- Recherche de calcinoses/télangiectasies
- Troubles digestifs

Bilan biologique standard avec CRP
NT-proBNP
Troponine
CPK
Bandelette urinaire
Rapport protéinurie/créatinurie

Scanner thoracique coupes fines
- En inspiration forcée
- Si doute en procubitus

EXAMEN DE RÉFÉRENCE
pour le diagnostic de la FP

Test de marche des 6 minutes
- % de la théorique
- Désaturation

Epreuves fonctionnelles respiratoires
- CVF
- CPT
- DLCO

OBTENIR DES MESURES DE BASE
pour l'évaluation futur de la progression

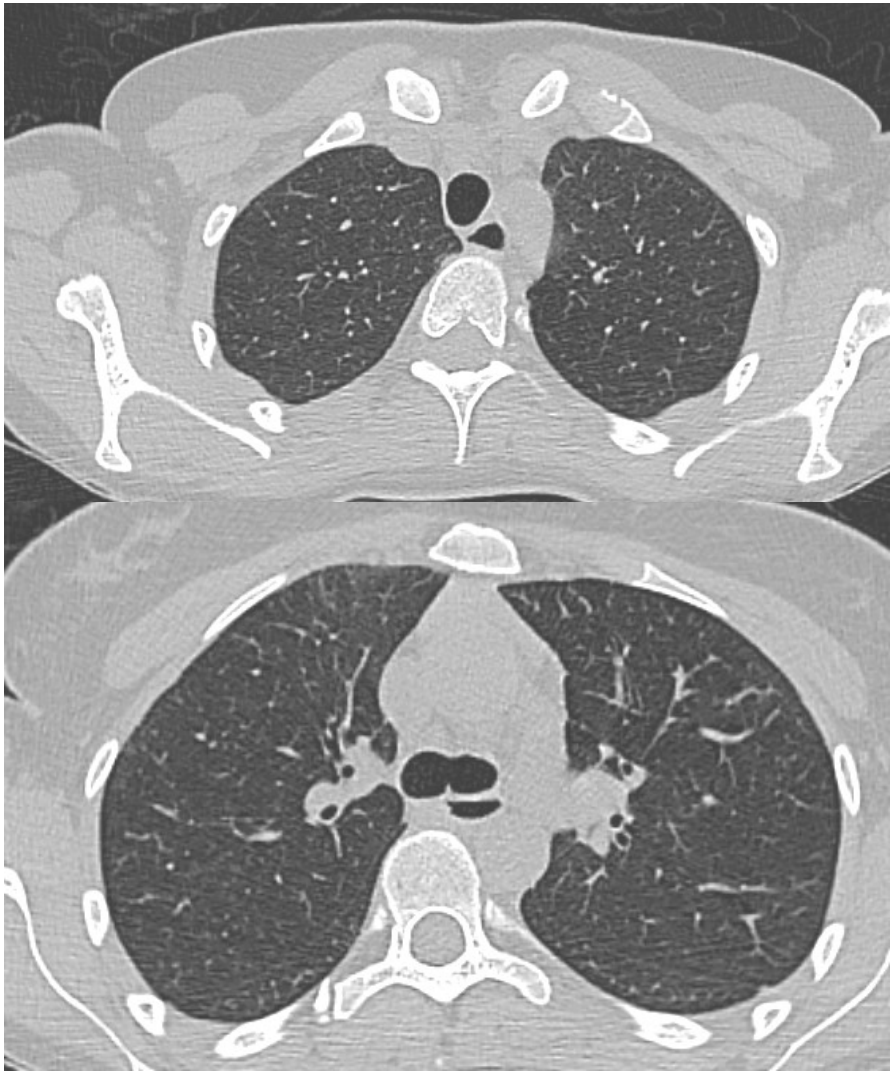
Echographie transthoracique
- PAPS
- FeVG
- Péricarde

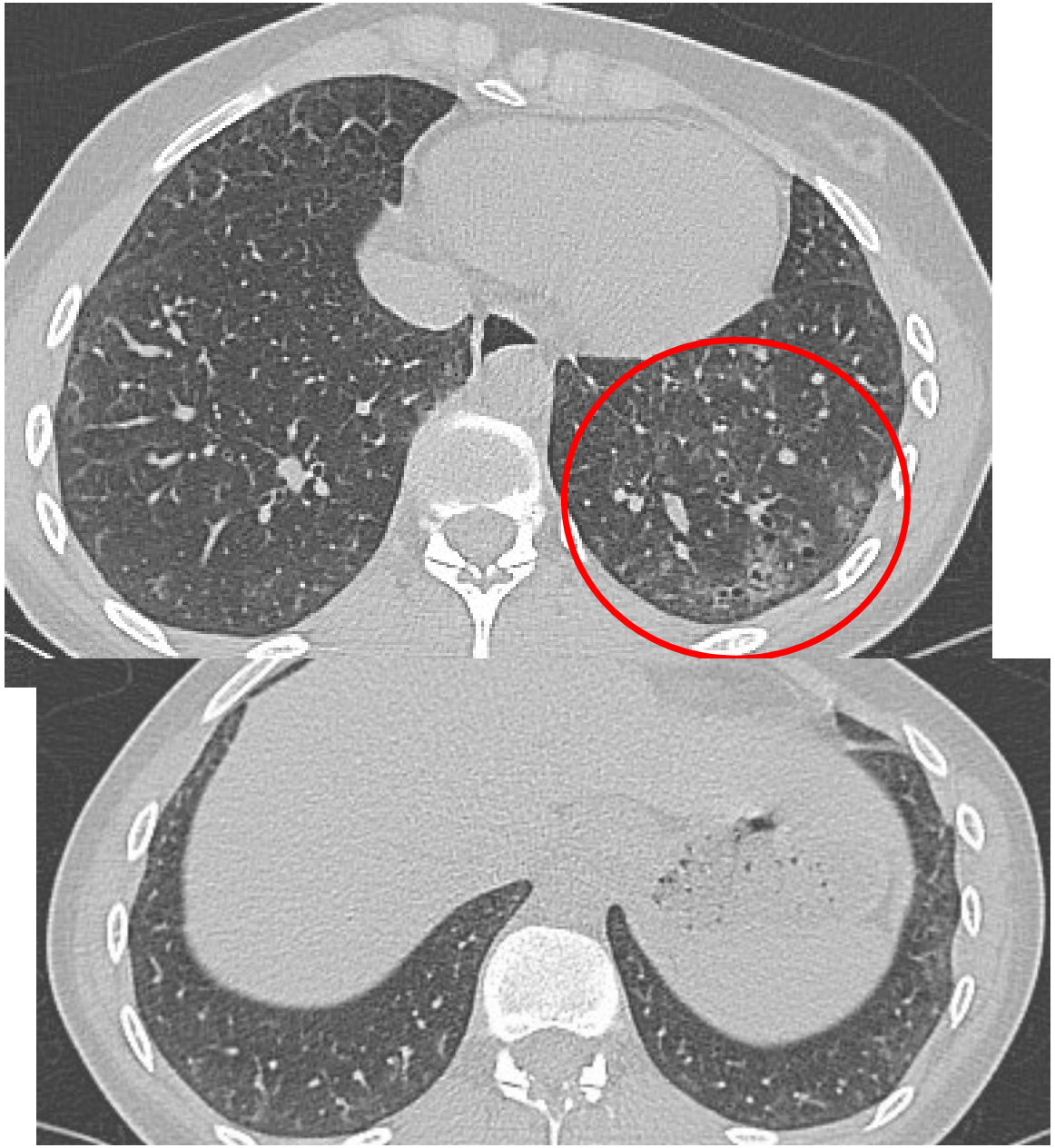
Cottin V, Brown KK. Respir Res 2019; PNDS Sclérodermie systémique. 2017, Révision janvier 2020

date	11/17
Poids	54
CPT (L)	3,28
CPT %	69
CVF (L)	2,16
CVF %	62
VEMS (L)	1,99
VEMS %	65
VEMS/CV	92
DEMM 25-75 (L)	3,86
DEM 25-75 %	96
VR (L)	1,14
VR %	86
TLCO %	53
TM6	534m 99/98%
ttt	0

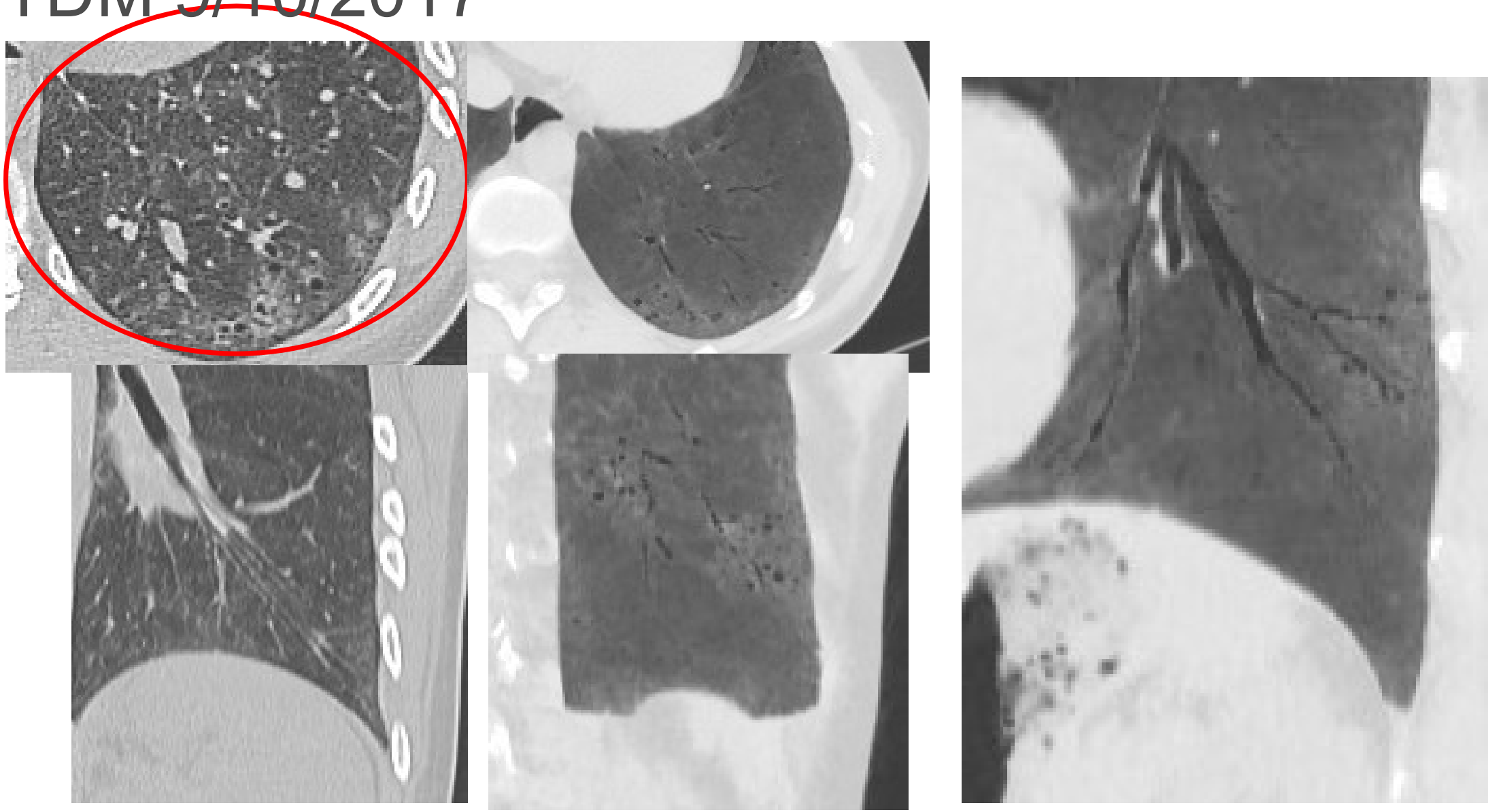
Toux
Dyspnée stade 1 mMRC

TDM 9/10/2017





TDM 9/10/2017

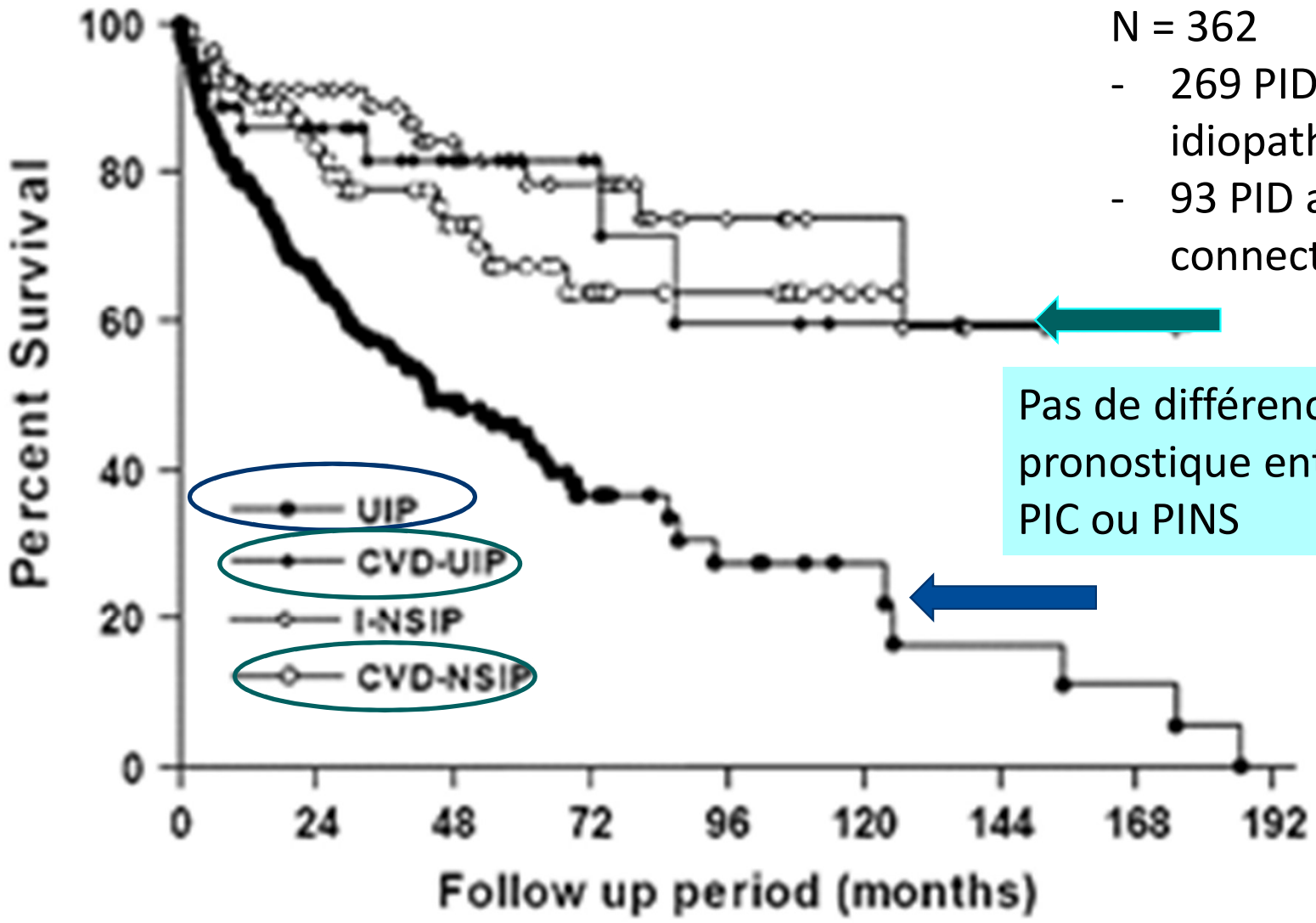


PINS (pneumopathie interstitielle non spécifique) = Pattern radiologique le + fréquent

- **Lésions élémentaires de la PINS**
  - **Opacités bilatérales en verre dépoli**
    - Au niveau des lobes inférieurs
    - Avec **épargne sous-pleurale**
  - **Réticulations** intralobulaires
    - Périphériques à prédominance basale
    - Associées au verre dépoli à des degrés variables
  - **Bronchectasies** par traction
    - Apparaissent dans 2e temps

- **Fréquent**
  - **Dilatations** œsophagiennes

Mackintosh, Semin Respir Crit Care Med 2019



N = 362
- 269 PID idiopathiques
- 93 PID avec connectivites

Pas de différence pronostique entre pattern PIC ou PINS

Park, AJRCCM 2007

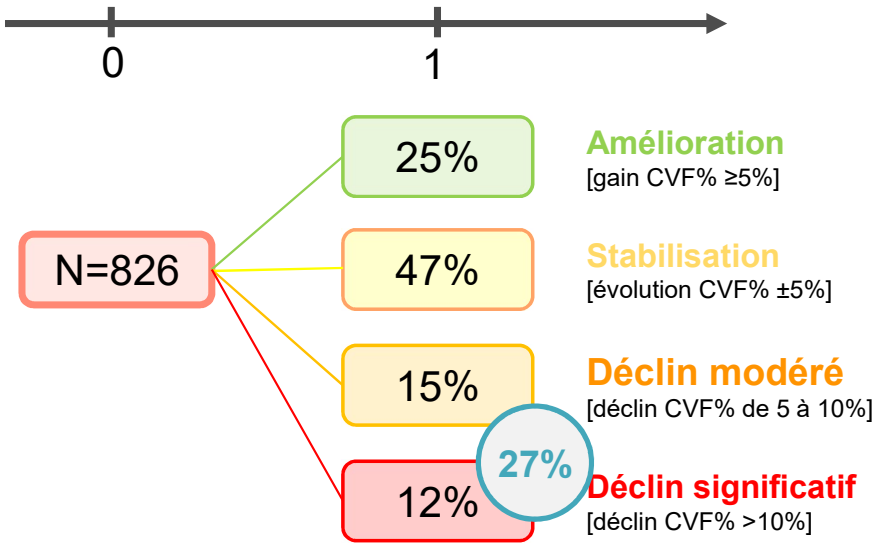
Histoire naturelle PID

- **1ère étude à décrire de manière exhaustive l'évolution de la maladie et les profils de progression de la PID sur le long terme**

Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude, au diagnostic de PID-ScS (n=826)	
Âge	56 ans (±13)
Hommes	18%
Durée de la ScS Durée <3 ans	9,7 ans (±8) 21%
ScS diffuse ScS limitée	50% 50%
Anti-topoisomérase I Anticentromère	53% 18%
Durée de suivi	5,4 ans (±2)
CVF% prédite	87% (±21)
DLCO% prédite	59% (±18)

- **2 Questions principales**
  - **Quelle est l'évolution de la PID à 1 an ?** n=826*
  - **Quelle est l'évolution de la PID à 5 ans ?** n=535**
- **Critère d'évaluation**
  - **Évolution annuelle de la CVF**

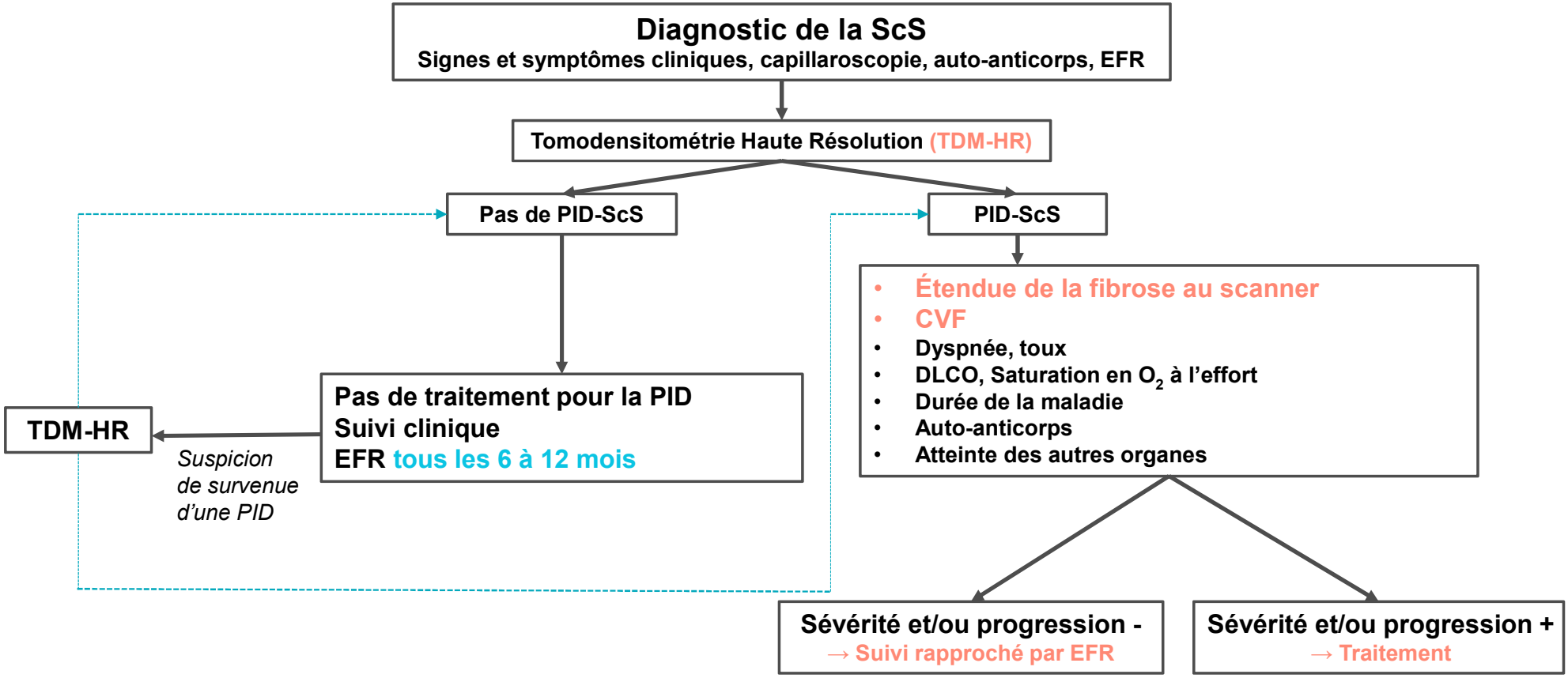
- **À l'issue de la 1ère année, près de 30% des patients connaissent une progression de la PID**



- 12% des patients ont un déclin significatif >10%

Hoffmann Ann Rheum Dis 2021

Quand initier le traitement ?

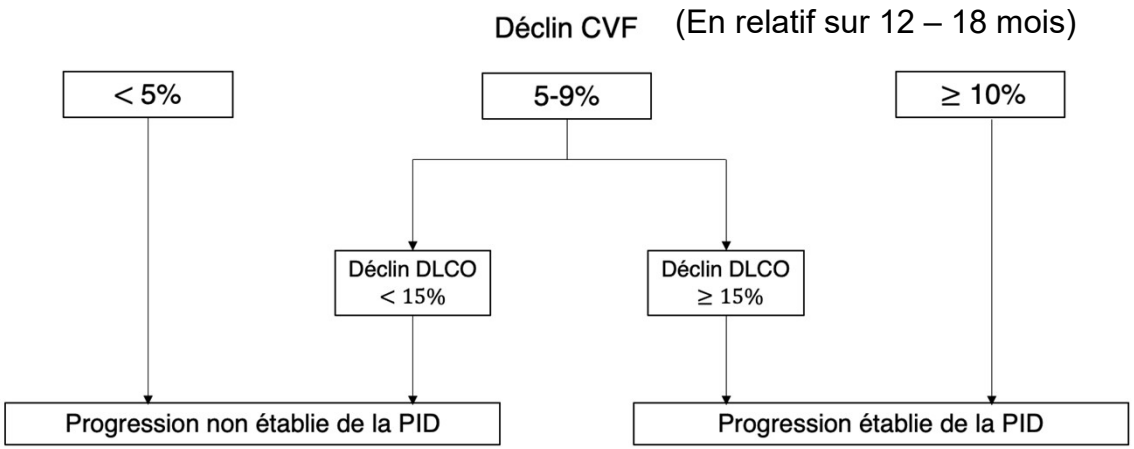


1. Goh NSL, *et al.* Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:1248-54.
2. PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins) Sclérodermie systémique. 2017, Révision janvier 2020. Coordination: Hachulla E, Mouthon L. Filière des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAI2R). p. 1-140.
3. Wu W, *et al.* Prediction of progression of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: The SPAR Model. Ann Rheum Dis 2018;77:1326-32

Suivi de Mr C.

L'évolution des EFR (CVF et DLCO) au cours de la maladie est le principal critère permettant d'objectiver une progression de la PID-ScS

Proposition d'une définition de la progression basée sur les EFR



PNDS

1. Diminution relative de la CVF ≥ 10%
2. Diminution relative de la CVF de 5 à 10% + majoration des symptômes respiratoires
3. Diminution relative de la CVF de 5 à 10% + extension de la fibrose
4. Majoration symptômes respiratoires + extension de la fibrose

En l'absence de diagnostic différentiel

Distler O, Eur Respir J 2020, PNDS Sclérodermie Révision 2020

Mr C. suivi à 6 mois

CLINIQUE

Toux en aggravation

Dyspnée stade 2 mMRC

EFR

Dégradation

- Stabilité CVF
- Dégradation TLCO
- Dégradation TM6

IMAGERIE

Majoration du verre dépoli

➔S’agit-il d’une progression de sa PID ?

➔Quelle est votre conduite à tenir ?

Toux
en contexte de PID associée à une sclérodermie

- Infection des voies aériennes inféreures
- RGO
- Atteinte alvéolaire : bronchiolite constrictive
- Médicament
- Cancer bronchique
- Progression PID

- Causes non spécifiques : jetage post, hyper-réactivité bronchique

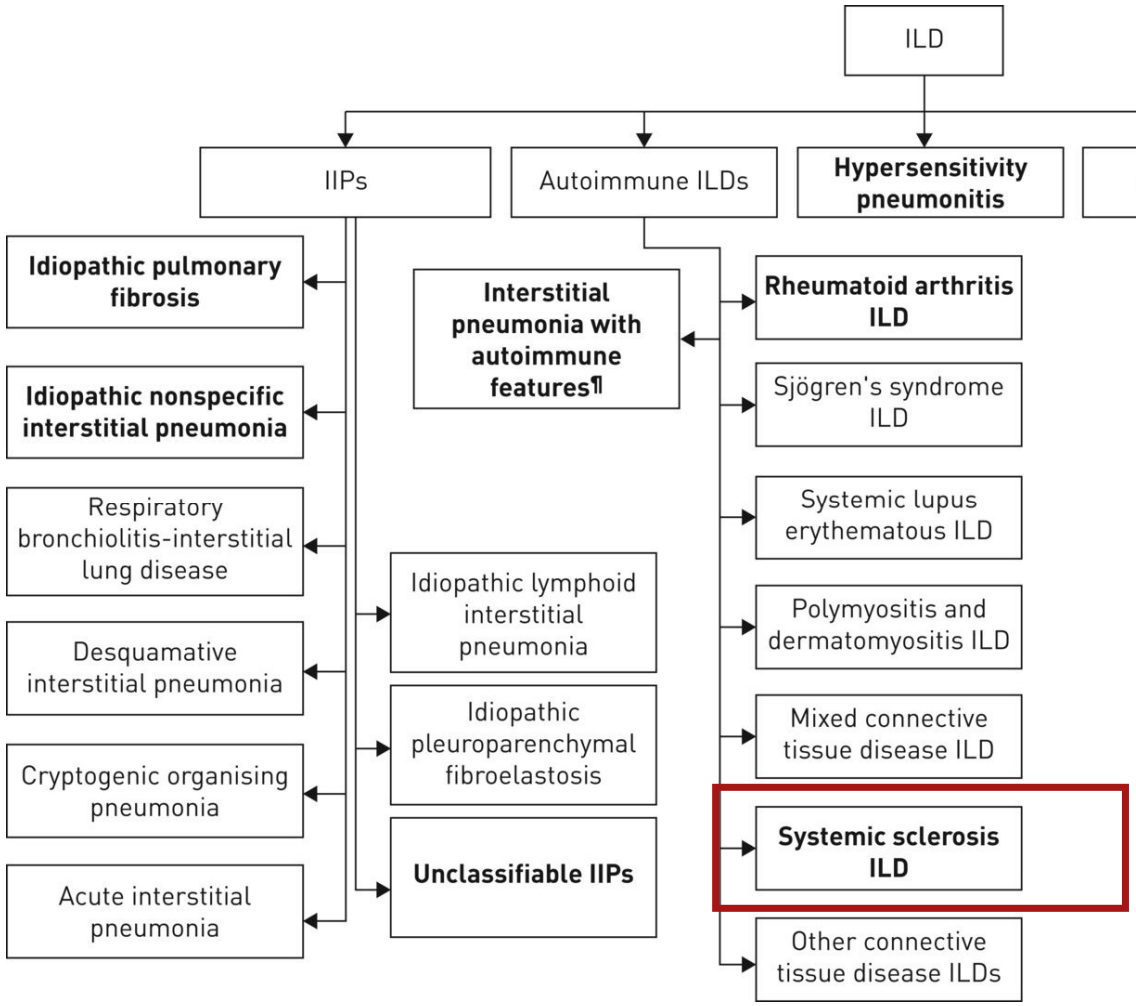
Majoration de dyspnée en contexte de PID associée à une sclérodermie

Causes potentielles de dyspnée chez les patients atteints de sclérose systémique	
Maladie pulmonaire parenchymateuse	• **Pneumopathie interstitielle diffuse** • Atteinte pulmonaire caractéristique d'une autre maladie rhumatismale auto-immune dans le cadre d'un syndrome de chevauchement
Comorbidités respiratoires	• Emphysème lié au tabagisme • Infection • Embolie pulmonaire
Vasculopathie pulmonaire	• **Hypertension pulmonaire**
Atteinte cardiaque	• **Dysfonctionnement diastolique** ou systolique • Troubles de rythme cardiaque • Epanchement péricardique
Comorbidités cardiaques	• Maladies coronaires • Cardiopathies valvulaires • Comorbidité cardiaque insoupçonnée
Anémie	• **Anémie par carence martiale**
Arthrite	• Arthropathie
Atteinte musculaire	• Atteinte musculaire auto-immune
Conditionnement	• Conditionnement cardiorespiratoire & musculo-squelettique

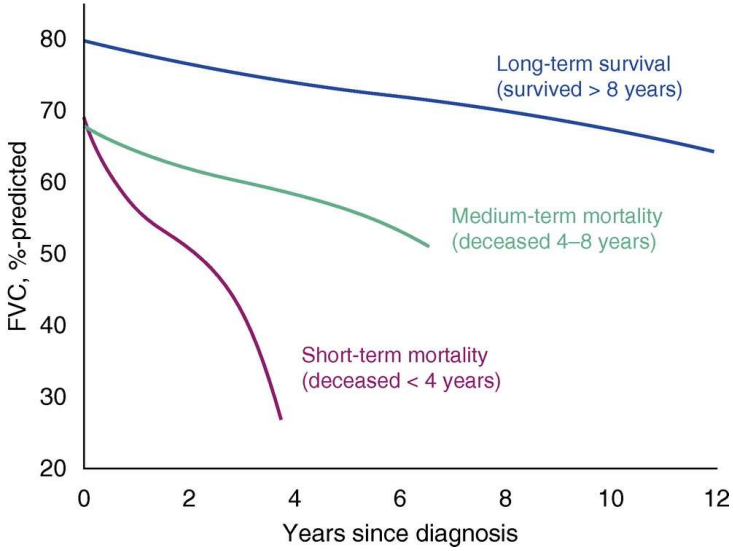
1. Denton CP, *et al.* Major lung complications of systemic sclerosis. Nature Reviews Rheumatol 2018;14:511-27.
2. PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins) Sclérodermie systémique. Coordination: Hachulla E, Mouthon L. 2017, Révision janvier 2020. Filière des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAI2R). p. 1-140.

Mr C. aujourd’hui

PID fibrosante progressive ?



- Lymphangioleiomyomatosis
- Langerhans' cell histiocytosis
- Drug-associated ILD
- **ILDs related to other occupational exposures+**
- Vasculitis/granulomatosis ILDs
- Other rare ILDs



Environ 30% sont progresseurs

Guler SA et al, 2018
Forestier A, et al. 202
Wu W et al. 2018

Cottin V. et al, 2018

Que proposer à Mr C.?

Toujours

Vaccins grippe, pneumocoque, SARS-CoV2
Réhabilitation respiratoire
Arrêt du tabac
O2 si besoin

MMF 1500mg X 2/jour

Minimum 2 ans

CYC
0,7 g/m^2 - 1/mois - 12 mois

MMF 1 gx 2/j
Ou AZA 1-2 mg/kg/j – min 12 mois

Rituximab?

Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ?
Transplantation pulmonaire ? Tocilizumab ?

+/- CT ≤ 15 mg/j

LIGNE ? Association ?

NINTEDANIB

D'après PNDS 2020, Recommandations EULAR 2017 , Tashkin NEJM 2006, Hoyles Arthiritis Rheum 2006, Tashkin Lancer Respir Med 2016

D'anciens traitements sur le banc de touche?

- CYC apporte un bénéfice *vs*. Placebo sur la peau et le poumon
- CYC ne fait pas mieux que le MMF/le MMF ne fait pas moins bien que le CYC
- CYC = effets indésirables potentiels +++

« MMF is presently considered the first-line choice for the treatment of diffuse SSc skin involvement and ILD »

Bruni C, Furst DE. The burning question: To use or not to use cyclophosphamide in systemic sclerosis. Eur J Rheumatol. 2020.
Tashkin DP. Lancet Respir Med. 2016

Des essais thérapeutiques négatifs

focuSSced

- Amélioration du score du mRSS/inclusion à S48
  - PBO : -4,14
  - TCZ : -6,14
  - p = 0,098
- Amélioration de la capacité vitale forcée/inclusion à S48
  - PBO : - 4,6
  - TCZ : -0,4
  - p = 0,0002
- Tolérance
  - Événements sévères : 17 % (PBO) et 12,5 % (TCZ)
  - Décès : 3 (PBO) et 1 (TCZ)

Approuvé aux US

Abatacept dans la SSc

- Amélioration du score du mRSS/inclusion à M12
  - PBO : -4,49
  - TCZ : -6,24
  - p = 0,279
- Amélioration de la capacité vitale forcée/inclusion à M12
  - PBO : -4,13
  - TCZ : -1,34
  - p = 0,11
- Tolérance
  - Événements sévères : 27 % (PBO) et 20 % (ABA)
  - Décès : 1 (PBO) et 2 (ABA)

RISE-SSc

- Amélioration du score du mRSS/inclusion à S52
  - PBO : -0,77
  - Riociguat : -2,09
  - p = 0,08
- Amélioration de la capacité vitale forcée/inclusion à S48
  - Différence : -0,2
  - p = 0,901
- Tolérance
  - Événements sévères : 25 % (PBO) et 15 % (riociguat)
  - Décès : 1 (PBO) et 1 (riociguat)

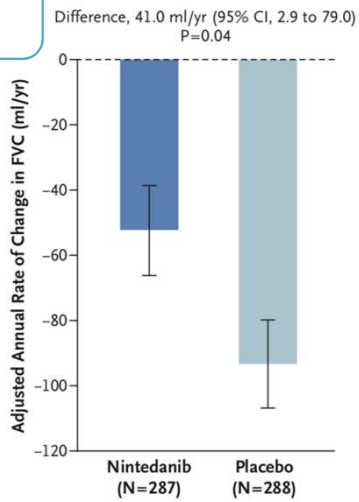
TTT HTAP
Efficacité UD

mRSS : score cutané de Rodnan modifié.

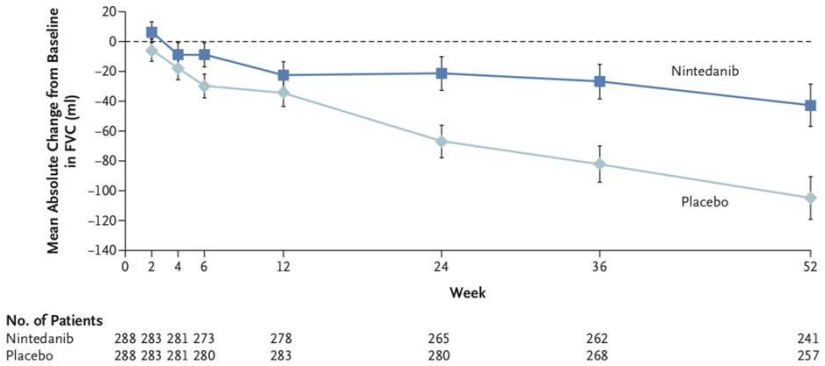
Cibler la fibrose: nintedanib (Essai Senscis)

- Déclin de la CVF sur 52 semaines

Différence : 41,0 ml/an
$IC_{95\%}$ [2,9 ; 79,0] ; p = 0,04
RR : 44 %



Taux annuel de déclin de la CVF (ml/an) [critère principal]



Variation depuis l'inclusion de la CVF (ml) sur 52 semaines

Distler O, et al. N Engl J Med. 2019

Mr C. aujourd’hui

Traitement par MMF 3g/j + nintedanib 300 mg/j

Enjeux Sclérodermie Systémique

Identifier rapidement les patients avec un pronostic défavorable

- Atteinte viscérale (PID par exemple)
- Survie

Systématiser le suivi de cette pathologie à haut risque de progression

- Pendant 5 ans +++ et au-delà
- Adapter le rythme en fonction du bilan initial

Prendre des décisions thérapeutiques coordonnées

- Transdisciplinaires
- RCP nationales

“Take home message”

Merci pour votre attention

https://www.reso-bordeaux.fr