

Quand penser à une sclérodermie ?

When thinking to scleroderma ?

E. Cogan

Service de Médecine Interne, Hôpital Erasme

RESUME

Les sclérodermies correspondent à un groupe hétérogène de maladies d'origine auto-immunitaire ayant en commun une atteinte cutanée caractérisée par un épaississement et une induration de la peau. La limitation stricte des lésions à la peau définit la sclérodermie localisée ne mettant pas en jeu le pronostic vital. Un bilan clinique général est toutefois recommandé vu l'association non exceptionnelle à des manifestations extracutanées, principalement neurologiques. La sclérodermie systémique est une maladie grave potentiellement létale, se reconnaissant à l'étendue de la sclérose cutanée, aux atteintes organiques et aux manifestations générales. Un phénomène de Raynaud est presque toujours présent dès le début de la maladie. La reconnaissance des manifestations précoces de la maladie (un phénomène de Raynaud, des œdèmes diffus ne prenant pas le godet, une polyarthrite avec crissements tendineux, une dysphagie associée à des télangiectasies muqueuses) permettra au clinicien de confier rapidement le patient à un centre de référence de façon à engager une prise en charge pluridisciplinaire et à instaurer au plus tôt un traitement adapté.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 285-9

ABSTRACT

Scleroderma encompasses an heterogeneous group of autoimmune disorders characterized by an hidebound thickened skin involvement. When the changes are limited to the skin, localized scleroderma is suspected. Although the latter is most often a benign disease, it may be exceptionally associated with involvement of multiple organs, mainly the neurological system. At the opposite, systemic sclerosis is a serious disorder associated with high morbidity and even mortality and defined by an extended skin sclerosis, multiple organ involvement and general symptoms. Raynaud phenomena is nearly always present at the beginning of the disease. Identifying initial manifestations of the disease (Raynaud phenomena, diffuse non pitting edema, symmetrical polyarthritits with tendon friction rubs, dysphagia associated with mucosal telangiectasia) may allow the clinician to rapidly transfer the patient to a specialized reference center in order to organize a multidisciplinary approach and to prompt optimum therapy.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 285-9

Key words : *scleroderma, systemic sclerosis, diagnosis*

INTRODUCTION

Les sclérodermies correspondent à un groupe hétérogène de maladies d'origine auto-immunitaire ayant en commun une atteinte cutanée caractérisée par un épaississement et une induration de la peau.

La limitation stricte des lésions à la peau sans aucune autre symptomatologie associée définit la **sclérodermie localisée**. Il s'agira soit de lésions linéaires parfois « en coup de sabre » soit de morphee localisée ou généralisée. Jusqu'à ces dernières années, la prise en charge de ces affections était essentiellement dermatologique, les manifestations extracutanées étant considérées comme

exceptionnelles¹. Des études plus récentes soulignent le caractère non exceptionnel de manifestations multiorganiques en particulier neurologiques².

Lorsque le processus fibrotique entreprend d'autres organes, particulièrement le poumon, le diagnostic de **sclérodermie généralisée** dénommée également **sclérose systémique** devra être évoqué. Une composante vasculaire y est toujours associée. Il s'agit dans ce cas d'une maladie systémique ayant des répercussions potentiellement graves, engageant le pronostic vital à moyen ou long terme. Le traitement sera d'autant plus efficace qu'il est appliqué à la phase précoce de l'entreprise des organes internes. Il est donc important pour le médecin de première ligne de pouvoir

évoquer le diagnostic et de demander les examens initiaux qui permettront de le confirmer, avant de référer le patient à des centres compétents pour une prise en charge multidisciplinaire des malades atteints de cette affection.

SCLERODERMIES LOCALISEES

Sclérodermie linéaire

Cette forme de sclérodermie débute le plus souvent dans l'enfance et est caractérisée par des anomalies de la peau et des tissus sous-cutanés dont la distribution suit généralement un dermatome. Elles prédominent généralement d'un côté du corps, débordant les articulations et donnant lieu à des contractures. Une des formes de l'affection est dite « en coup de sabre ». Les lésions de la face et du cuir chevelu peuvent être accompagnées d'anomalies importantes des tissus sous-jacents, en particulier le crâne. Elle peut être associée à une hémiatrophie de la tête, s'étendant éventuellement au tronc et aux extrémités. Des anomalies oculaires associées (anomalies des paupières, épisclérite, uvéite antérieure,...) ne sont pas rares lorsque les lésions concernent la face³.

Une étude récente portant sur 750 enfants atteints de sclérodermie localisée met en évidence des complications extracutanées dans 22 % des cas². Il s'agit le plus souvent de manifestations articulaires et neurologiques. L'étude confirme que l'évolution vers une sclérose systémique reste exceptionnelle. Des anomalies biologiques auto-immunes ne sont pas rares avec mise en évidence d'anticorps antinucléaires et de facteur rhumatoïde particulièrement lorsque des manifestations extracutanées sont présentes. Les auteurs ne relèvent pas d'anticorps anti-topoisomérase 1 (antiSCL-70) ni d'anticorps anti-centromères typiquement présents dans la sclérose systémique. Marzano *et al.*⁴ identifient toutefois quelques patients présentant un phénomène de Raynaud et/ou des anticorps anti-centromères et spéculent qu'il pourrait s'agir d'une population particulière de patients éventuellement à risque de développer une forme systémique.

Morphées

Il s'agit de lésions sclérotiques, pigmentées ou dépigmentées, se développant sur le tronc ou les membres à des endroits de peau préalablement saine. Les lésions sont bien circonscrites et peuvent être uniques ou multiples (**morphée localisée**). Dans certains cas, il s'agit de lésions diffuses souvent symétriques et donnant lieu, dans les cas les plus graves, à une sclérose cutanée étendue (**morphée généralisée**). L'atteinte cutanée épargne la face et les mains et n'est pas associée à des atteintes vasculaires ou viscérales ce qui la distingue de la forme diffuse de sclérose systémique.

Les anticorps dirigés contre la topoisomérase 2

sont retrouvés dans ces formes localisées de sclérodermie, atteignant une prévalence de plus de 85 % dans les morphées généralisées alors que ces anticorps ne sont que très rarement retrouvés dans les maladies auto-immunes systémiques y compris la sclérose systémique⁵. D'autres auto-anticorps peuvent également être mis en évidence dans les formes localisées de sclérodermie en ce y compris des anticorps typiquement retrouvés dans les maladies auto-immunes systémiques. Leur signification reste indéterminée en particulier le risque de développer des manifestations systémiques⁶.

Recommandations

Des zones de sclérose ou de fibrose cutanée, pigmentées ou dépigmentées seront facilement identifiées comme des lésions de sclérodermie localisée.

La localisation de ces lésions les différencie typiquement de celles associées à la sclérose systémique.

Un bilan clinique général est toutefois recommandé vu l'association non exceptionnelle à des manifestations extracutanées en particulier articulaires, neurologiques et ophtalmologiques particulièrement lorsqu'il s'agit d'une forme linéaire (« en coup de sabre ») touchant la face.

Il conviendra de rechercher la présence d'anticorps antinucléaires et d'un facteur rhumatoïde plus fréquemment retrouvés lors de manifestations extracutanées associées à la sclérodermie localisée.

La mise en évidence d'anticorps typiquement présents dans la sclérose systémique (anti-SCL70, anti-centromères) est exceptionnelle et n'est pas, dans l'état actuel des connaissances, associée à l'existence concomitante ou future d'une forme systémique de sclérodermie.

SCLEROSE SYSTEMIQUE

Bases physiopathologiques

Les perturbations physiopathologiques associées à la survenue d'une forme systémique de sclérodermie sont complexes et encore obscures. Il se dégage néanmoins une triade pathologique permettant de rendre compte des symptômes caractéristiques de l'affection. Il s'agit clairement d'une maladie **auto-immunitaire**, débutant par une **atteinte fonctionnelle et lésionnelle des artères** et conduisant à un **processus inflammatoire fibrosant** au niveau de la peau et de la plupart des organes, en particulier les poumons.

En effet, les hypothèses actuelles se focalisent sur les médiateurs induits par des phénomènes auto-immunaires touchant l'endothélium vasculaire, responsables d'une part de phénomènes vasculaires

(spasmes artériels et perméabilité capillaire accrue) et d'autre part de l'apparition d'une population de fibroblastes, considérés comme les cellules effectrices de la maladie, dont l'activation induira le processus de fibrose.

Les différentes formes de sclérodémie systémique

Les sclérodémies systémiques sont caractérisées par une sclérose cutanée généralement symétrique à prédominance distale et d'étendue variable, des atteintes organiques et des manifestations générales. Il s'agit d'une maladie systémique totalement différente des sclérodémies localisées dont le seul point commun est l'aspect scléreux et fibreux caractérisant l'atteinte cutanée.

Aucune classification actuelle des différentes formes de sclérodémie n'est totalement satisfaisante. La plus utilisée se base sur l'étendue de l'atteinte cutanée définissant ainsi la sclérose systémique cutanée limitée et la sclérose systémique cutanée diffuse. Les termes « limité » et « diffus » font donc bien référence à l'étendue de l'atteinte cutanée sans préjuger des autres atteintes organiques. Dans la forme cutanée limitée, la sclérose cutanée touche essentiellement les mains sans dépasser les avant-bras, peut toucher la face et le cou et épargne le tronc alors que la forme diffuse peut concerner l'ensemble des téguments. La forme cutanée limitée présente à l'avant-plan des manifestations microvasculaires (télangiectasies) réalisant souvent le tableau caractéristique du CREST syndrome (calcinose cutanée, Raynaud, dysmotilité œsophagienne, sclérodactylie et télangiectasies).

Le Tableau 1 précise les caractéristiques particulières distinguant les deux formes de l'affection. Nous renvoyons le lecteur à d'excellentes revues récentes ayant trait aux manifestations cliniques et aux considérations thérapeutiques basées sur les connaissances physiopathologiques les plus actuelles^{7,8}.

SCLERODERMIE : DIAGNOSTIC PRECOCE

Diagnostiquer une maladie rare reste un défi difficile pour le médecin généraliste.

Le diagnostic précoce des formes cutanées diffuses avec atteinte organique est d'autant plus important que l'efficacité du traitement est directement liée à la rapidité de son application de façon à prévenir l'installation d'une fibrose irréversible.

Ce sont donc les signes d'appel de la maladie qui devront faire évoquer le diagnostic et susciter chez le praticien les gestes appropriés visant à la confirmer ou l'exclure.

Syndrome de Raynaud

Le phénomène de Raynaud constitue le point cardinal des deux formes principales de sclérodémie. Dans la forme cutanée limitée, il sera présent depuis de nombreuses années et, en dehors du risque d'hypertension artérielle pulmonaire, un diagnostic retardé n'entame pas le pronostic vital.

Dans la forme cutanée diffuse, il s'agira d'un phénomène d'apparition récente, parfois dans les mois ou l'année qui ont précédé.

Manifestations cliniques	Sclérodémie cutanée diffuse	Sclérodémie cutanée limitée	Commentaire
Raynaud	Apparition récente Apparition dans l'année de doigts gonflés, boudinés avec une diminution de la souplesse de la peau	Raynaud présent depuis de nombreuses années, parfois plus de 10 ans	L'absence de phénomène de Raynaud est exceptionnelle et diminue la probabilité du diagnostic de sclérodémie systémique
Entreprise cutanée	Atteinte généralisée touchant l'ensemble des membres et le tronc	Limitée aux mains, à la face, aux pieds et aux avant-bras	Importance des scores de quantification de l'atteinte cutanée
Capillaroscopie	Anses capillaires dilatées avec perte de capillaires	Anses capillaires dilatées sans perte capillaire	Un examen attentif du lit de l'ongle permet de visualiser des mégacapillaires « à l'œil nu »
Atteinte organique	Incidence élevée et précoce d'une atteinte interstitielle pulmonaire, de manifestations cardiaques, digestives et rénales	Absence d'atteinte organique majeure	Incidence significative d'une péricardite exsudative dans les deux formes de la maladie
Hypertension artérielle pulmonaire	Fonction de la présence et de la gravité de l'atteinte interstitielle pulmonaire	Incidence significative (15 %) d'une hypertension artérielle pulmonaire indépendamment de l'existence des manifestations de CREST	
Biologie	Anticorps antinucléaires nucléolaires ou mouchetés Anticorps anti-Scl-70 (30 %)	Anticorps anticentromères (75 %) ; anti mitochondrie M2 (25 %)	Association possible de cirrhose biliaire primitive en présence d'anti-M2

La première étape consistera à identifier correctement les plaintes du patient et à poser le diagnostic de phénomène de Raynaud. L'apparition soudaine d'un blanchiment des doigts et/ou des orteils, aux limites nettes, déclenché lors d'un stress ou d'une exposition au froid constitue le signe distinctif le plus évocateur. Dans certains cas, cette phase ischémique peut manquer et le patient présentera d'emblée la phase cyanotique. Dans la majorité des cas, il s'agira d'un phénomène de Raynaud primaire, témoin d'une vasoréactivité exagérée. Les causes de Raynaud secondaires sont multiples et la plupart peuvent être suspectées cliniquement. L'anamnèse permettra d'identifier la prise de médicaments aux propriétés vasoconstrictrices (β bloquants, ergotamine et dérivés, bléomycine), l'exposition à des toxiques environnementaux (chlorure de vinyle) ou la possibilité d'une problématique neurologique telle un syndrome du canal carpien dont la présentation clinique peut à tort orienter vers une problématique essentiellement vasculaire. Une atteinte des artères de gros calibre sera envisagée en cas de Raynaud asymétrique, d'une absence de pouls périphérique, d'une asymétrie de pression artérielle ou de signes d'ischémie sévère. Il s'agira dans ces cas d'identifier une athéromatose compliquée, une maladie de Buerger, un syndrome du défilé thoracique ou une maladie cardiovasculaire emboligène. Après exclusion de ces diagnostics, il restera à évoquer d'une part des maladies hématologiques (hyperviscosité, syndrome des agglutinines froides, cryoglobulinémie, Vaquez) et une sclérodémie systémique. Les examens à réaliser consisteront en la recherche d'anticorps antinucléaires et une capillaroscopie. La valeur prédictive négative de ces deux examens est importante. *A contrario*, la positivité d'un de ces deux examens justifiera que le patient soit référé à un centre spécialisé pour confirmation du diagnostic et évaluation complémentaire.

La sclérodémie œdémateuse

Le premier stade de l'atteinte cutanée est caractérisé par des œdèmes diffus, généralisés, touchant la face et les membres, ne prenant pas le godet.

L'œdème est souvent fluctuant. L'importance de l'infiltration œdémateuse fait rechercher les affections habituellement associées à des états d'anasarque. Certains patients sont souvent adressés à tort pour suspicion de syndrome néphrotique. L'œdème ne prend cependant pas le godet, il n'y a ni protéinurie ni insuffisance cardiaque. Un prurit est fréquemment présent à ce stade. Cette infiltration œdémateuse est souvent contemporaine de l'apparition du Raynaud et témoigne des troubles de la perméabilité capillaire associée à l'atteinte de l'endothélium. A ce stade, la peau est déjà tendue donnant aux doigts un aspect saucissonné.

Le stade scléreux de la sclérodémie

Au stade œdémateux, va succéder le stade

scléreux. La peau est dure, infiltrée et tendue. Les extrémités, le visage et le décolleté sont le plus souvent atteints. L'ouverture de la bouche est limitée (la mesure de l'espace inter-dentaire permet de quantifier l'évolution de la maladie). Au stade précoce de la période scléreuse, la peau du cou prend un aspect particulier lorsque le cervix est en extension : la peau de la partie antérieure du cou est tendue et parsemée de stries longitudinales.

Atteinte digestive

Après la peau, le tube digestif est l'organe le plus touché par la maladie. La dysphagie est le symptôme le plus communément reconnu témoignant de l'atteinte œsophagienne. Il s'agit aussi de la manifestation la plus précoce reflétant des troubles de la motilité de l'œsophage : perte du tonus du sphincter inférieur et diminution de la coordination des contractions péristaltiques conduisant à l'apéristaltisme.

L'apparition d'une dysphagie en présence d'un phénomène de Raynaud doit faire évoquer le diagnostic de sclérodémie.

Tous les segments du tube digestif peuvent être atteints de la bouche à l'anus rendant compte d'une variété de symptômes qui pris individuellement sont aspécifiques. Devant une symptomatologie digestive dénuée de valeur spécifique, certains signes cliniques devront être recherchés, leur présence devant faire évoquer la maladie : le rétrécissement de l'ouverture buccale, les télangiectasies du pourtour des lèvres et des muqueuses, la présence des stigmates cutanés sus-mentionnés.

Atteinte pulmonaire

L'atteinte pulmonaire interstitielle va conduire à une fibrose de très mauvais pronostic. Cette atteinte est typiquement rencontrée dans la forme cutanée diffuse de la sclérose systémique. La dyspnée d'effort et la fatigue en sont les manifestations initiales.

En présence d'un phénomène de Raynaud et d'une sclérose cutanée étendue, la présence d'une dyspnée doit faire rechercher des craquements inspiratoires très fins à l'auscultation des bases pulmonaires. Les épreuves fonctionnelles pulmonaires témoigneront d'un déficit restrictif et la diffusion du CO sera diminuée.

Dans la forme cutanée limitée, l'apparition d'une dyspnée devra faire évoquer une **hypertension artérielle pulmonaire**. Les volumes pulmonaires sont normaux de même que l'imagerie. Devant l'absence de preuve d'organicité de la dyspnée, l'erreur sera de sous-estimer la plainte et de post-poser un diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire dont le diagnostic reste délicat. L'échographie cardiaque permet souvent de la suspecter voire de la quantifier. Cependant, les faux négatifs ne sont pas rares et le cathétérisme droit s'avérera déterminant.

Chez un patient atteint de la forme cutanée limitée de sclérodermie systémique, la survenue d'une dyspnée doit faire référer le patient au centre de référence.

Atteinte articulaire

Les atteintes articulaires sont fréquemment présentes dans la sclérodermie systémique dont elles peuvent être le symptôme révélateur. Habituellement, l'atteinte est polyarticulaire, symétrique s'accompagnant de raideur matinale. Elle pourrait être confondue avec une polyarthrite rhumatoïde débutante d'autant plus que le facteur rhumatoïde est parfois présent. Ce dernier est un indice prédictif précoce des atteintes organiques sévères de la maladie⁹. Au cours de l'évolution de la maladie, la gêne fonctionnelle sera plus importante que celle attendue car, à l'atteinte articulaire, s'ajoute la sclérose cutanée sus-jacente.

Une ténosynovite est fréquemment associée rendant compte d'une sensation de crissement à la palpation des tendons lors de la mobilisation active de l'articulation. Ce signe présente une valeur prédictive positive élevée pour le diagnostic de sclérodermie diffuse. Lorsqu'il est précoce, ce signe est prédictif d'une maladie d'évolution rapide et multisystémique.

En cas de polyarthrite inflammatoire débutante, il est donc recommandé au clinicien d'évaluer correctement les téguments afin de penser à la sclérodermie comme cause de la polyarthrite.

Atteinte neurologique

Les atteintes neurologiques sont rares dans la sclérodermie à l'exception de la neuropathie trigéménée. Celle-ci se manifestera plus par des sensations d'engourdissement et des paresthésies que par des douleurs.

Crise rénale sclérodermique

Le tableau est celui d'une insuffisance rénale aiguë d'évolution foudroyante. Il s'agit en quelque sorte d'une forme particulière de sténose bilatérale des artères rénales « intrarénales ». C'est la forme la plus redoutable de la sclérodermie car grevée d'une mortalité importante lorsque non traitée adéquatement.

Elle survient souvent durant les premières années de la maladie. L'hypertension en est un des signes cardinaux. Elle s'installe précocement et constitue un signe d'alerte à ne pas négliger. Des valeurs de pression artérielle $\geq 140/85$ ou une élévation même modeste (10 mmHg) de la pression artérielle par rapport aux valeurs habituelles doit faire renforcer la surveillance. L'administration de glucocorticoïdes à des doses de prednisolone supérieures à 15 mg par jour ou la prise de cyclosporine sont des facteurs déclenchants potentiels.

CONCLUSIONS

Des éléments cliniques simples permettent de suspecter une sclérodermie. Le clinicien devra rester attentif à ces éléments de base permettant de référer le patient à un centre de référence à un stade précoce de l'affection, moment idéal pour engager un traitement avant l'apparition des séquelles fibreuses le plus souvent irréversibles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Falanga V, Medsger TA Jr, Reichlin M, Rodnan GP : Linear scleroderma. Clinical spectrum, prognosis, and laboratory abnormalities. *Ann Intern Med* 1986 ; 104 : 849-57
2. Zulian F, Vallongo C, Woo P *et al.* : Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 2873-81
3. Zannin ME, Martini G, Athreya BH *et al.* : Ocular involvement in children with localized scleroderma : a multicenter study. *Br J Ophthalmol* 2007 (in press)
4. Marzano AV, Menni S, Parodi A *et al.* : Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases. *Eur J Dermatol* 2003 ; 13 : 171-6
5. Hayakawa I, Hasegawa M, Takehara K, Sato S : Anti-DNA topoisomerase IIalpha autoantibodies in localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 227-32
6. Laxer RM, Zulian F : Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2006 ; 18 : 606-13
7. Charles C, Clements P, Furst DE : Systemic sclerosis : hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet* 2006 ; 367 : 1683-91
8. Varga J, Abraham D : Systemic sclerosis : a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 557-67
9. Ysebrant De Lendonck L, Ocmant A, Roufosse F, Cogan E : Predictive markers for development of severe organ involvement in patients with systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2005 ; 1051 : 455-64

Correspondance et tirés à part :

E. COGAN
Hôpital Erasme
Service de Médecine Interne
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 19 juillet 2007 ; accepté dans sa version définitive le 19 juillet 2007.