

Troisième partie



Abordons la sclérose systémique de la peau au plus profond

Dre Sabrina Hoa

MD, MSc, FRCPC

Rhumatologue, CHUM

Professeure adjointe de clinique, Université de Montréal

Chercheure, CRCHUM

Chaire en sclérodermie de l'Université de Montréal

DÉCLARATION DE CONFLITS



DRE SABRINA HOA

- Boehringer Ingelheim (étude clinique, subvention)

Troisième partie - Objectifs

Au terme de cette session, les participants seront en mesure de

- Distinguer la sclérose systémique des autres conditions pouvant causer une fibrose cutanée;
- Reconnaître les indications d'un traitement immunosuppresseur en présence d'une atteinte cutanée chez le patient avec sclérose systémique;
- Discuter de l'approche diagnostique et thérapeutique en cas d'atteinte cardio-pulmonaire chez le patient avec sclérose systémique.

Cas patient 1

H 63 ans, sans antécédant médical

Référé à la clinique de rhumatologie pour sclérodactylie

x 2 ans, boutons sur les bras, le cou et le haut du tronc

1 an, induration cutanée progressive aux doigts, au visage et autour de la bouche

RDS: Pas de Raynaud; dysphagie haute x quelques mois; engourdissements et arthralgies aux doigts; faiblesse généralisée; légère dyspnée à l'effort

À l'examen physique, vous trouvez...

Cas patient 1



- *Pas de: télangiectasie, ulcère digital, calcinose, anomalie capillaire visible à l'œil nu*

Question 3-1 : pré-test

Quelles investigations feriez-vous pour confirmer votre impression diagnostique?

- a) ANA, ENA, panel sclérodermie.
- b) Électrophorèse des protéines / immunofixation / chaînes légères.
- c) TSH.
- d) HbA1c.
- e) Capillaroscopie.
- f) Biopsie cutanée.
- g) A, B et E.
- h) C, D et F.
- i) B, C et F.

PRÉ-TEST





Q3-1- Réponse de l'experte

Quelles investigations feriez-vous pour confirmer votre impression diagnostique?

- a) ANA, ENA, panel sclérodermie.
- b) Électrophorèse des protéines / immunofixation / chaînes légères.
- c) TSH.
- d) HbA1c.
- e) Capillaroscopie.
- f) Biopsie cutanée.
- g) A, B et E.
- h) C, D et F.
- i) B, C et F.**

Scléromyxœdème



Éruption de papules de 2-3mm, fermes, cireuses, en dômes; mains, bras, tête, cou, tronc, cuisses; arrangement linéaire; sur fond de peau indurée et luisante



Visage léonin: glabre avec sillons longitudinaux profonds



Plaques érythémateuses et indurées, sclérodactylie; signe du « beigne » aux interphalangiennes

Scléromyxœdème

Signe du «Shar-Pei»: sillons profonds sur tronc et membres

Image en ©

Image en ©

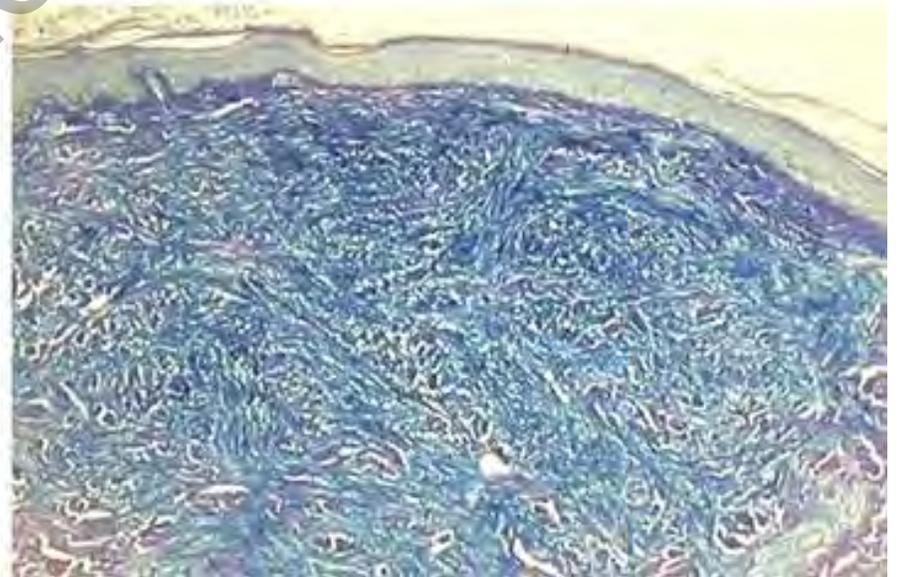
Scléromyxœdème

Lésions papulaires
Zone auriculaire postérieure



Cas patient 1

- a) ANA, ENA, panel sclérodermie → **négatifs**
- b) Électrophorèse des protéines / immunofixation / chaînes légères → **gammapathie monoclonale IgG-lambda**
- c) TSH → **normale**
- d) HbA1c → **normale**
- e) Capillaroscopie → **normale**
- f) Biopsie cutanée → **mucine ++, fibrose, prolifération fibroblastique (triade)**



Scléromyxœdème: diagnostic

1. Éruption papulaire et sclérodermoïde généralisée.
2. Triade microscopique: déposition de mucine, fibrose, prolifération fibroblastique.
3. Gammapathie monoclonale.
4. Absence de maladie thyroïdienne.

Diagnostics différentiels de la ScS

	<i>Sclérodermie systémique</i>	<i>Scléromyxœdème</i>
Épidémio	F>H, 30-50 ans	F=H, 30-80 ans Gammopathie monoclonale
Peau	Doigts + avant Centripète Télangiectasies Ulcère digital Calcinose	Doigts + Non-centripète Papules cireuses Glabelle / léonin Dos / Shar-Pei
Extra-cutané	Raynaud Pmn, cardio, GI, rénal Arthrite, myosite	STC, arthrite, myosite, dysphagie haute, dysphonie, cardiaque, rénal
Tests	Autoanticorps Capillaro	EPPS/IF/CL TSH (r/o)
Biopsie: derme	Fibrose	Mucine, fibrose, prolifération fibroblastique
Tx	Immunosuppression / Vasodilateurs / Antifibrotiques	IgIV Cortico, thalidomide

Diagnostics différentiels de la ScS

	<i>Sclérodermie systémique</i>	<i>Scléromyxœdème</i>	<i>Sclérœdème</i>
Épidémio	F>H, 30-50 ans	F=H, 30-80 ans Gammapathie monoclonale	Strep IVRS Diabète, Gammapathie
Peau	Doigts + avant Centripète Télangiectasies Ulcère digital Calcinose	Doigts + Non-centripète Papules cireuses Glabelle / léonin Dos / Shar-Pei	Pas mains/pieds Cou -> épaules, dos, symétrique
Extra-cutané	Raynaud Pmn, cardio, GI, rénal Arthrite, myosite	STC, arthrite, myosite, dysphagie haute, dysphonie, cardiaque, rénal	Organes internes: rare
Tests	Autoanticorps Capillaro	EPPS/IF/CL TSH (r/o)	ASOT, HbA1c, EPPS/IF
Biopsie: derme	Fibrose	Mucine, fibrose, prolifération fibroblastique	Mucine, fibrose; Pas de prolifération fibroblastique
Tx	Immuno/Vaso/Fibro	IgIV Cortico, thalidomide	Physio, phototx csDMARD



Diagnostics différentiels de la ScS

	<i>Sclérodermie systémique</i>	<i>Scléromyxœdème</i>	<i>Sclérœdème</i>	<i>Fasciite éosinophilique</i>
Épidémio	F>H, 30-50 ans	F=H, 30-80 ans Gammopathie monoclonale	Strep IVRS Diabète, Gammopathie	Idiopathique > trauma/Rx/hémato
Peau	Doigts + avant Centripète Télangiectasies Ulcère digital Calcinose	Doigts + Non-centripète Papules cireuses Glabelle / léonin Dos / Shar-Pei	Pas mains/pieds Cou -> épaules, dos , symétrique	Pas mains/pieds Extrémités proximales > distales, cou, tronc Peau d'orange Groove sign
Extra-cutané	Raynaud Pmn, cardio, GI, rénal Arthrite, myosite	STC, arthrite, myosite, dysphagie haute, dysphonie, cardiaque, rénal	Organes internes: rare	Arthrite / myalgie (adjacente) Organes internes: rare
Tests	Autoanticorps Capillaro	EPPS/IF/CL TSH (r/o)	ASOT, HbA1c, EPPS/IF	Éosinophilie CRP/VS/EPPS
Biopsie: derme	Fibrose	Mucine, fibrose, prolifération fibroblastique	Mucine, fibrose; Pas de prolifération fibroblastique	Fibrose, éosinophiles et monocytes au fascia / derme profond
Tx	Immuno/Vaso/Fibro	IgIV Cortico, thalidomide	Physio, phototx csDMARD	Pred 1mg/kg csDMARD



(c) ACR Images

Diagnostics différentiels de la ScS

	<i>Sclérodermie systémique</i>	<i>Scléromyxœdème</i>	<i>Sclérœdème</i>	<i>Fasciite éosinophilique</i>	<i>Fibrose systémique néphrogénique</i>
Épidémio	F>H, 30-50 ans	F=H, 30-80 ans Gammapathie monoclonale	Strep IVRS Diabète, Gammapathie	Idiopathique > trauma/Rx/hémato	Insuffisance rénale Gadolinium
Peau	Doigts + avant Centripète Télangiectasies Ulcère digital Calcinose	Doigts + Non-centripète Papules cireuses Glabelle / léonin Dos / Shar-Pei	Pas mains/pieds Cou -> épaules, dos , symétrique	Pas mains/pieds Extrémités proximales > distales, cou, tronc Peau d'orange Groove sign	Doigts + Centripète Pas au visage Pas de papules
Extra-cutané	Raynaud Pmn, cardio, GI, rénal Arthrite, myosite	STC, arthrite, myosite, dysphagie haute, dysphonie, cardiaque, rénal	Organes internes: rare	Arthrite / myalgie (adjacente) Organes internes: rare	Pmn, rénal, cardio, testicule, muscle, méninge, sclère
Tests	Autoanticorps Capillaro	EPPS/IF/CL TSH (r/o)	ASOT, HbA1c, EPPS/IF	Éosinophilie CRP/VS/EPPS	
Biopsie: derme	Fibrose	Mucine, fibrose, prolifération fibroblastique	Mucine, fibrose; Pas de prolifération fibroblastique	Fibrose, éosinophiles et monocytes au fascia / derme profond	Mucine, fibrose, prolifération fibroblastique; Dendritiques CD134+
Tx	Immuno/Vaso/Fibro	IgIV Cortico, thalidomide	Physio, phototx csDMARD	Pred 1mg/kg csDMARD	Prévention

Diagnostics différentiels de la ScS

Inflammatoires: morphée, fasciite éosinophilique, GVHD chronique

Mucinoses: scléromyxoedème, scléroedème, fibrose systémique néphrogénique, amyloïdose cutanée

Paranéoplasiques: POEMS, carcinoïde, syndrome hyperéosinophilique

Métaboliques: diabète sucré (cheiroarthropathie), porphyrie cutanée tardive, phénylcétonurie

Génétiques: syndrome de Werner (progéria), kératodermie palmoplantaire avec sclérodactylie, mélorhéostose ...

Iatrogéniques: bléomycine, paclitaxel, docetaxel, melphalan, gemcitabine, bromocriptine, supprimeurs d'appétit, carbidopa, méthysergide, injections locales de vitamine K, B12, corticostéroïdes, pentazocine

Toxiques: solvants organiques, silice, résine d'époxy, chlorure de vinyle (PVC)

Cas patient 2

F 52 ans, sans antécédant médical/familial

Référée à la clinique de rhumatologie:

- *Raynaud triphasique x 2 ans, doigts et orteils, sans ulcère digital*
- *Doigts gonflés et raides x 2-3 mois*
- *Reflux gastro-œsophagien x quelques mois*
- *Pas de symptômes cardiaques, pulmonaires, articulaires ou musculaires*
- *Rx: ésoméprazole, amlodipine*

Cas patient 2

F 52 ans, sans antécédant médical/familial

Référée à la clinique de rhumatologie:

- *Raynaud triphasique x 2 ans, doigts et orteils, sans ulcère digital*
- *Doigts gonflés et raides x 2-3 mois*
- *Reflux gastro-œsophagien x quelques mois*
- *Pas de symptômes cardiaques, pulmonaires, articulaires ou musculaires*
- *Rx: ésoméprazole, amlodipine*

À l'examen physique, vous trouvez:

- *Doigts légèrement boudinés → sclérodactylie*
- *Épaississement cutané léger au visage, dos des mains, avant-bras et thorax*
- *Possibles frottements tendineux aux avant-bras*
- *Crépitants discrets aux bases pulmonaires*

Score cutané de Rodnan modifié



Fine wrinkles;
No thickness appreciated



"Mild" skin thickness; easily able to detect
a thickened skin fold between 2 fingers

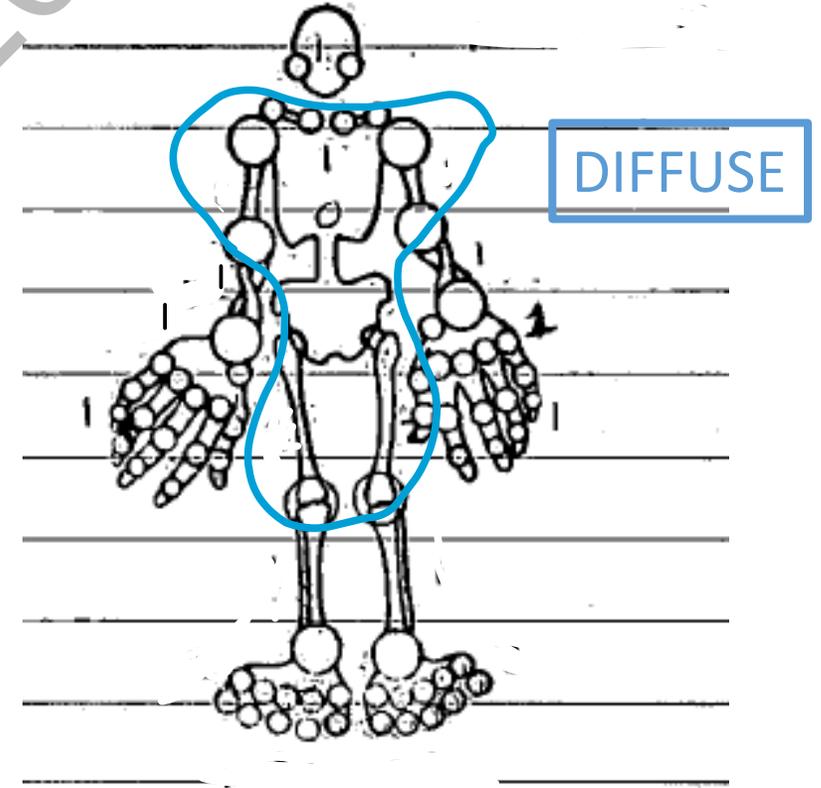


"Moderate" skin thickness; difficulty in making
a skin fold and unable to appreciate fine wrinkles



"Severe" skin thickness; inability to make
skin folds between 2 fingers

Image en ©



Cas patient 2

Labos:

- *ANA 1/160 granulaire*
- *ENA: Scl70 > 8.0*
- *CRP 11*

Scan thorax: verres dépolis aux bases, NSIP légère

TFR: CVF 85%, DLCO 68%

ETT: normale

Capillaroscopie: mégacapillaires, zones avasculaires

Question 3-2 : pré-test

Quelle serait votre prochaine étape de prise en charge?

- a) Observation clinique.
- b) Méthotrexate.
- c) Mycophénolate mofétil.
- d) Méthotrexate + mycophénolate mofétil.
- e) Cyclophosphamide.
- f) Rituximab.
- g) Tocilizumab.

PRÉ-TEST





Q3- 2 - Réponse de l'experte

Quelle serait votre prochaine étape de prise en charge?

- a) Observation clinique.
- b) Méthotrexate.
- c) Mycophénolate mofétil.**
- d) Méthotrexate + mycophénolate mofétil.
- e) Cyclophosphamide.
- f) Rituximab.
- g) Tocilizumab.

AMRQ Top 3 2024

Début récent

Forme diffuse

Facteurs de risque de progression

- F 52 ans, sans antécédant médical/familial
- Référée à la clinique de rhumatologie:
 - Raynaud triphasique x 2 ans, doigts et orteils, sans ulcère digital
 - Doigts gonflés et raides x 2-3 mois
 - Reflux gastro-œsophagien x quelques mois
 - Pas de symptômes cardiaques, pulmonaires, articulaires ou musculaires
 - Rx: ésoméprazole, amlodipine

- À l'examen physique, vous trouvez:
 - Doigts légèrement boudinés → sclérodactylie
 - Épaississement cutané léger au visage, dos des mains, avant-bras et thorax
 - Crépitations discrets aux bases pulmonaires
 - Frottements tendineux aux avant-bras
- Pronostic vital plus réservé

Labos: ANA 1/160 granulaire; ENA: Scl70 > 8.0; CRP 11

Scan thorax: verres dépolis aux bases, NSIP légère

TFR: CVF 85%, DLCO 68%

ETT: normale

Capillaroscopie: mégacapillaires, zones avasculaires

Méthotrexate

- 2 essais cliniques confirment l'efficacité du méthotrexate pour l'atteinte cutanée sclérodermique

British Journal of Rheumatology 1996;35:364–372

COMPARISON OF METHOTREXATE WITH PLACEBO IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC SCLEROSIS: A 24 WEEK RANDOMIZED DOUBLE-BLIND TRIAL, FOLLOWED BY A 24 WEEK OBSERVATIONAL TRIAL

F. H. J. VAN DEN HOOGEN, A. M. T. BOERBOOMS, A. J. G. SWAAK,* J. J. RASKER,†
H. J. J. VAN LIER‡ and L. B. A. VAN DE PUTTE

*Department of Rheumatology, University Hospital, Nijmegen, *Department of Rheumatology, Daniël den Hoedkliniek, Rotterdam, †Department of Rheumatology, Medisch Spectrum Twente, Enschede and ‡Department of Medical Statistics, University of Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands*

N=29 SSc (<3 ans ou progressive-peau/ulcères/pm); 34% ILD

MTX 15mg SC vs placebo

Réponse: Amélioration cutanée (30%), DLCO (15%) ou VAS (30%)

À 24 semaines: 53% MTX vs 10% placebo (p=0.03)

A Randomized, Controlled Trial of Methotrexate Versus Placebo in Early Diffuse Scleroderma

Janet E. Pope,¹ Nicholas Bellamy,² James R. Seibold,³ Murray Baron,⁴ Michael Ellman,⁵ Simon Carette,⁶ C. Douglas Smith,⁷ Ian M. Chalmers,⁸ Paul Hong,¹ David O'Hanlon,⁹ Elzbieta Kaminska,¹⁰ Janet Markland,¹¹ John Sibley,¹² Luis Catoggio,¹³ and Daniel E. Furst¹⁴

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 44, No. 6, June 2001, pp 1351–1358
© 2001, American College of Rheumatology
Published by Wiley-Liss, Inc.

N=71 SSc diffuse <3 ans

MTX 15mg PO vs placebo x 12 mois

mRSS 21.4 vs 26.3 (p<0.17), Δ -4.3 vs +1.8 (p<0.02)

ITT: DLCO 73.8 vs 62.9 (p<0.03)

Shifting Our Thinking About Uncommon Disease Trials: The Case of Methotrexate in Scleroderma

SINDHU R. JOHNSON, BRIAN M. FELDMAN, JANET E. POPE, and GEORGE A. TOMLINSON

Probabilité que MTX > placebo pour mRSS: 94%

Méthotrexate

Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis

Two RCTs and their re-analysis have shown that *methotrexate* improves skin score in early diffuse SSc. Positive effects on other organ manifestations have not been established. Methotrexate may be considered for treatment of skin manifestations of early diffuse SSc.

A

Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts

Andreu Fernández-Codina,¹ Kyle M. Walker,² and Janet E. Pope,³ on behalf of the Scleroderma Algorithm Group

ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY
Vol. 70, No. 11, November 2018, pp 1820–1828

Image en ©

AMRQ Top 3 2024

Cas patient 2

F 52 ans, sans antécédant médical/familial

Référée à la clinique de rhumatologie:

- Raynaud triphasique x 2 ans, doigts et orteils, sans ulcère digital*
- Doigts gonflés et raides x 2-3 mois*
- Reflux gastro-œsophagien x quelques mois*
- Pas de symptômes cardiaques, pulmonaires, articulaires ou musculaires*
- Rx: ésoméprazole, amlodipine*

À l'examen physique, vous trouvez:

- Doigts légèrement boudinés → sclérodactylie*
- Épaississement cutané léger au visage, dos des mains, avant-bras et thorax*
- Crépitants discrets aux bases pulmonaires*
- Frottements tendineux aux avant-bras*

Labos: ANA 1/160 granulaire; ENA: Scl70 > 8.0; CRP 11

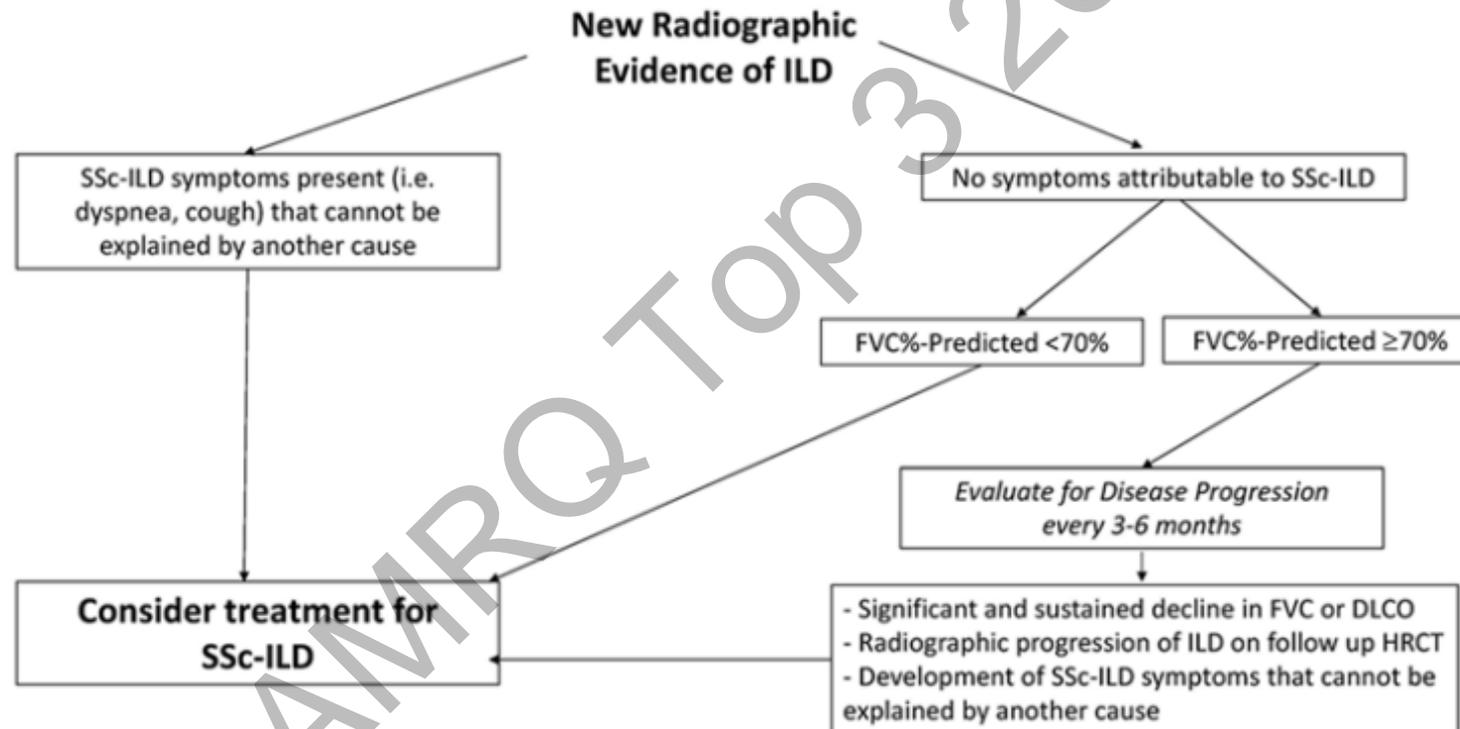
Scan thorax: verres dépolis aux bases, NSIP légère

TFR: CVF 85%, DLCO 68%

ETT: normale

Capillaroscopie: mégacapillaires, zones avasculaires

Indications pour traiter SSc-ILD



Indications pour traiter SSc-ILD

Image en ©

AMRQ Top 3 2024

Toxicité

Mycophénolate / cyclophosphamide

PEAU

POUMONS

Image en ©

Image en ©

AMRQ Top 3 2024

Rituximab: DESIRES

RCT phase 2/3 (Japon): mRSS 10+, survie ≥ 6 mois, pas d'autre IS permis

n=56, 89% ILD, CVF 88%, diffuse 83%, Scl70 50%, durée 5 ans

RTX 375 mg/m² IV q1sem x 4 vs placebo, résultats à 24 semaines:

Δ mRSS -6.3 RTX vs +2.1 pbo,
Différence -8.4

Δ CVF 0.09% RTX vs -2.87% pbo
Différence 2.96%

Image en ©

Image en ©

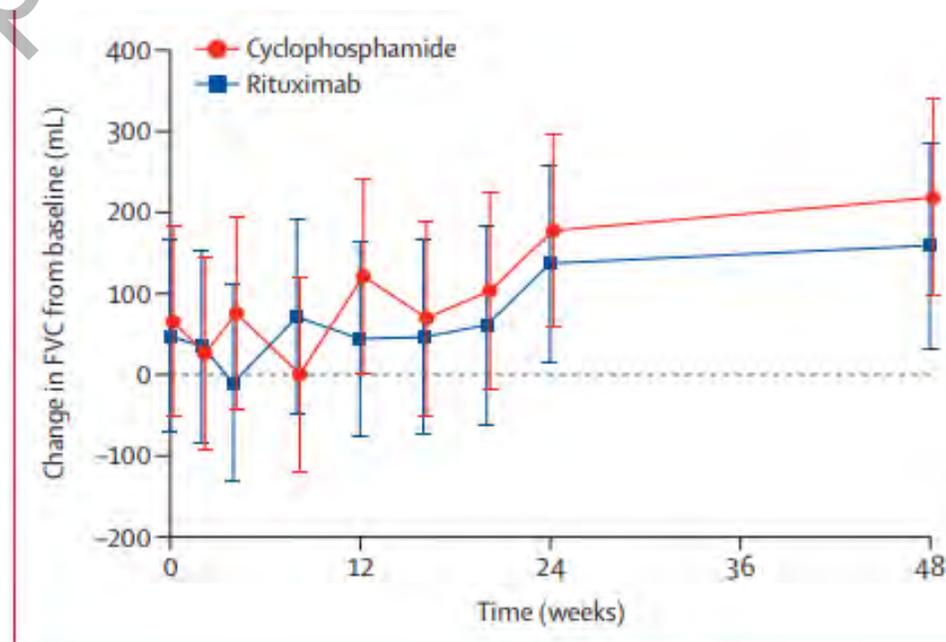
Rituximab: RECITAL

RCT phase 2b (UK), CTD-ILD (stratifié par SSc 40%, myosite/ASS 45%, MCTD 15%), CVF 70%

N=101, RTX 1 g IV q2sem x 2 vs CYC 600 mg/m² IV q1mois x 6

Amélioration comparable: Δ CVF 97mL RTX vs 99mL CYC à 24 sem, $p=0.493$, soutenue à 48 semaines

Moins d'effets indésirables avec RTX



Tocilizumab

FaSScinate (phase 2) et FocuSSced (phase 3)

SSc diffuse (mRSS 10-35), <60 mois, maladie active, CRP > 6 / VS > 28 / plaquettes > 330

TCZ 162 mg SC q1sem x 48 sem vs placebo

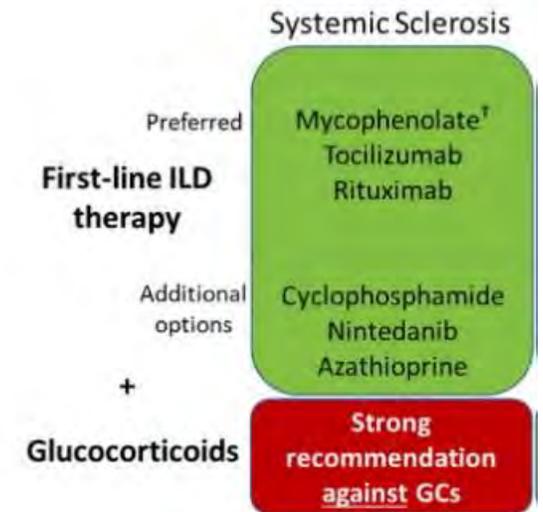
1) Pas de différence mRSS; 2) Δ CVF: 4.2% ITT, 6.5% SSc-ILD

Image en ©

Traitements: résumé

	PEAU	POUMONS
Méthotrexate	OUI	?
Mycophénolate	OUI	OUI (1 ^{ère} ligne)
Cyclophosphamide	OUI	OUI (toxicité >)
Rituximab	OUI	OUI (2 ^e ligne)
Tocilizumab	NON	OUI (2 ^e ligne)

Recommandations SARD-ILD ACR 2023



State-of-the-art evidence in the treatment of systemic sclerosis

Janet E. Pope^{1,2}✉, Christopher P. Denton³, Sindhu R. Johnson^{4,5}, Andreu Fernandez-Codina^{1,6,7}, Marie Hudson^{8,9}
& Tatiana Nevskaya¹

Nature Reviews Rheumatology 2023, 19:212-26

Image en ©

AMRQ Top 3 2024

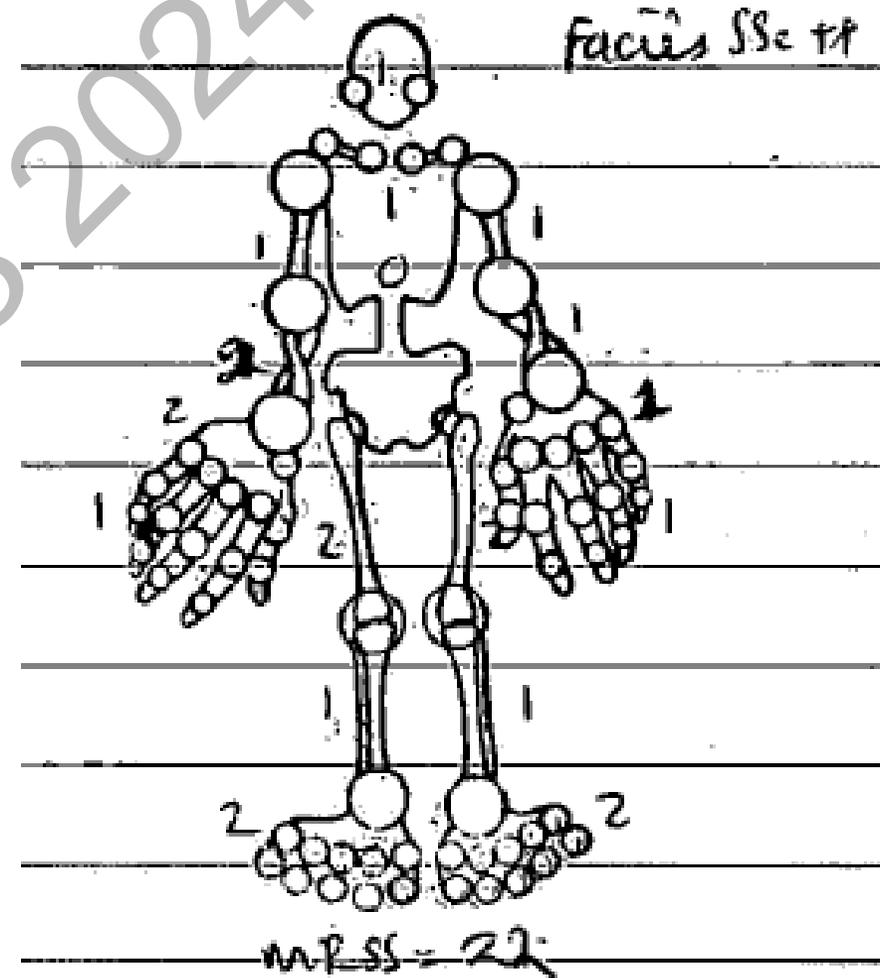
Cas patient 2

F 52 ans, SSc diffuse précoce Scl70+ avec
NSIP légère
Débutée sous MMF 2 g/jour

Progression cutanée après 4 semaines →
↑ MMF à 3 g/jour

Progression cutanée après 4 semaines →
MTX 20 mg SC ajouté en combinaison

Progression cutanée après 6 semaines
Frottements tendineux toujours présents



Question 3-3 : pré-test

Quelle serait votre prochaine étape de prise en charge?

- a) ↑ Méthotrexate à 25mg SC.
- b) Changer à Cyclophosphamide.
- c) Changer à Rituximab.
- d) Changer à Rituximab + Mycophénolate.
- e) Changer à un inhibiteur de Jak.
- f) Référer pour greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques.
- g) Référer pour participer à un essai clinique.
- h) Appeler un(e) ami(e)!

PRÉ-TEST





Q3- 3 - Réponse de l'experte

Quelle serait votre prochaine étape de prise en charge?

- a) ↑ Méthotrexate à 25mg SC.
- b) Changer à Cyclophosphamide.
- c) Changer à Rituximab.
- d) Changer à Rituximab + Mycophénolate.**
- e) Changer à un inhibiteur de Jak.
- f) Référer pour greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques.
- g) Référer pour participer à un essai clinique.
- h) Appeler un(e) ami(e)!

Greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques

Bénéfices: survie, cutané, pulmonaire, QoL

Mortalité précoce associée au Tx: 2.4-10%

- Complications cardio-pulmonaires

Critères (*en expansion*):

- Durée de maladie ≤ 5 ans
- Rapidement progressive et réfractaire
- Diffuse (mRSS >15-20); atteinte d'organes internes
- Âge 18-70 ans
- PAS de tabagisme actif
- PAS de maladie cardiopulmonaire ou rénale sévère

Expertise/expérience des centres de greffe

Image en ©

Greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques

ASTIS

SCOT

Image en ©

Image en ©

Rituximab + Mycophénolate

EVER-ILD (phase 3): NSIP (CTD-ILD, IPAF ou idiopathique)

Rituximab 1g IV J1 et J15 + MMF 2g/jour, vs placebo + MMF, x 6 mois

Δ CVF +1.6 RTX vs -2.0 placebo,
Différence 3.60 (0.41-6.80)

Effets indésirables sérieux:
41% RTX-MMF vs 39% MMF
Infections: 9 (3 virales) vs 4 (0 virale)

Image en ©

Image en ©

Rituximab + Mycophénolate

Outcomes in progressive systemic sclerosis treated with autologous hematological stem cell transplantation compared with upfront combination therapy

Images en ©

81% amélioration à 12m
18.7% mortalité greffe
HR = 0.09, p=0.04

86% amélioration à 12m
Aucun décès

Inhibiteurs de Jak

Tofacitinib in the treatment of skin and musculoskeletal involvement in patients with systemic sclerosis, evaluated by ultrasound

Rositsa Valerieva Karalilova^{1,2} · Zguro Anastasov Batalov^{1,2} · Tanya Lyubomirova Sapundzhieva^{1,2} · Marco Matucci-Cerinic³ · Anastas Zgurov Batalov^{1,2} 2021

N=66 SSc, durée ≤ 5 ans, mRSS 10-30 (39% diffus, 36% ILD)

Randomisés: TOFA 5mg po bid, ou MTX 10mg/sem po

Résultats: ↓ TOFA>MTX de l'atteinte cutanée et des synovites à 26 et 52 sem

Tofacitinib as a possible treatment for skin thickening in diffuse cutaneous systemic sclerosis

Hanxiao You^{1*}, Dong Xu^{1*}, Yong Hou¹, Jiaxin Zhou¹, Qian Wang¹, Mengtao Li¹ and Xiaofeng Zeng¹ 2021

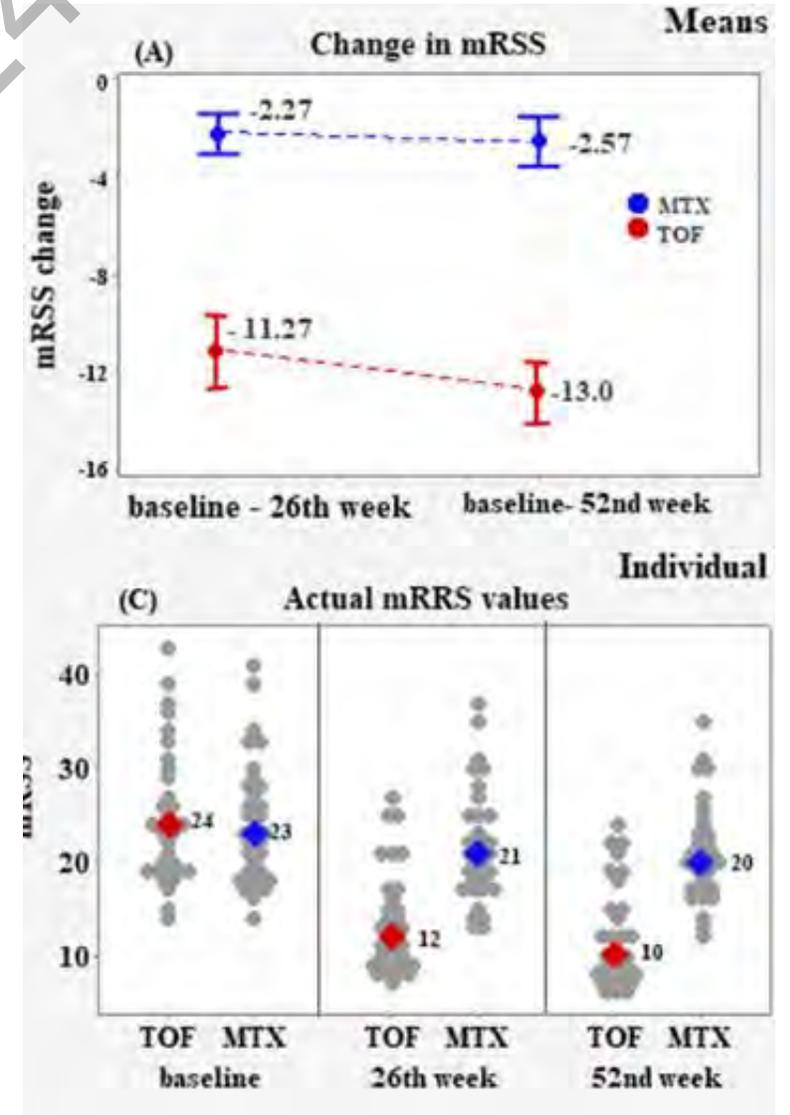
N=10 dcSSc réfractaire - tofa 5 bid, vs 12 contrôles historiques

Réponse clinique (mRSS diminué de >5 pts et ≥25%)

chez 20%, 60%, 83% à 1, 3, 6 mois (vs 0%, 16.7% à 1, 3 mois)

mRSS -10.0 vs -4.1 à 6 mois

→ effet rapide

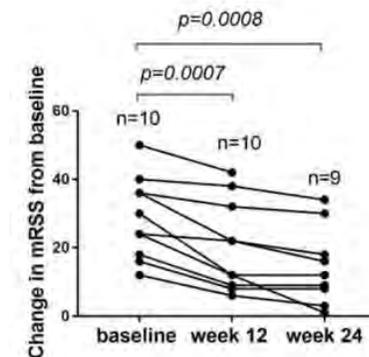
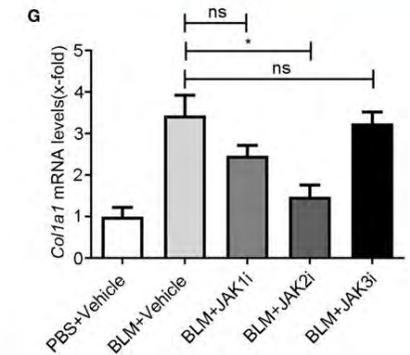
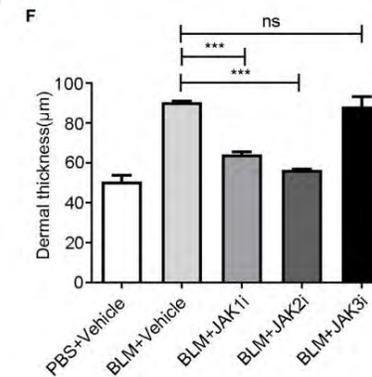
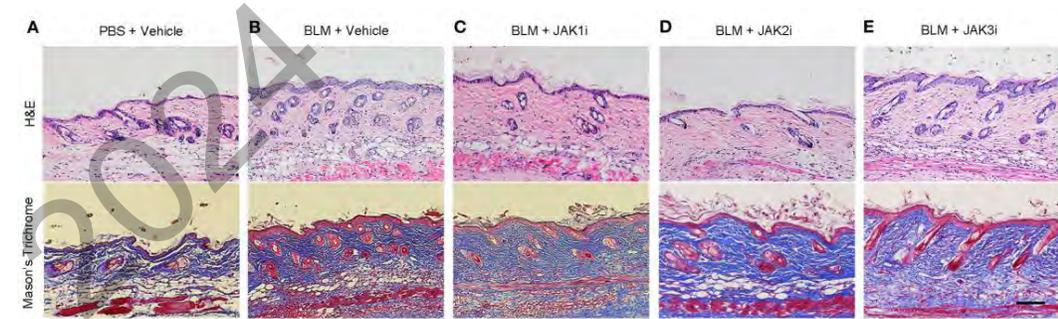
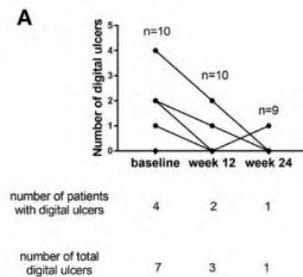


Inhibiteurs de Jak

JAK1/2 Inhibitor Baricitinib Improves Skin Fibrosis and Digital Ulcers in Systemic Sclerosis 2022

Zhanying Hou^{1,2†}, Xuehan Su^{3,1†}, Guangming Han^{4†}, Ruzeng Xue¹, Yangxia Chen¹, Ye Chen¹, Huan Wang¹, Bin Yang¹, Yunsheng Liang^{1*} and Suyun Ji^{1*}

N=10 SSc réfractaire - baricitinib 2-4mg die x 24 sem
Amélioration cutanée et des ulcères digitaux



Cas patient 3

H 52 ans, sans antécédant médical/familial

Référé à la clinique de rhumatologie:

- *Raynaud triphasique x 3 mois*
- *Doigts gonflés et raides x 2 mois, avec ulcères digitaux sévères*
- *Reflux gastro-œsophagien*
- *Pas de symptômes cardiaques, pulmonaires, articulaires ou musculaires*

Rx: pantoprazole, nifédipine XL, époprosténol

À l'examen physique, vous trouvez:

- *Doigts légèrement boudinés → sclérodactylie*
- *Épaississement cutané léger au visage, mains et avant-bras*
- *Pas de crépitant pulmonaire*
- *Capillaro: dilatations et mégacapillaires*

Labos: ANA 1/1280 nucléolaire et cytoplasmique moucheté

ENA négatif, panel myosite Ro52++, panel sclérodermie négatif

Question 3-4 : pré-test

Quelles investigations demanderiez-vous pour le dépistage cardio-pulmonaire initial?

- a) Rayon X des poumons, tests de fonction respiratoire, échocardiogramme.
- b) Rayon X des poumons, tests de fonction respiratoire, ECG, échocardiogramme, NT-proBNP.
- c) Scan thoracique haute-résolution, tests de fonction respiratoire, échocardiogramme.
- d) Scan thoracique haute-résolution, tests de fonction respiratoire, ECG, échocardiogramme, NT-proBNP.
- e) Scan thoracique haute-résolution, tests de fonction respiratoire, ECG, NT-proBNP, acide urique.

PRÉ-TEST





Q3- 4 - Réponse de l'experte

Quelles investigations demanderiez-vous pour le dépistage cardio-pulmonaire initial?

- a) Rayon X des poumons, tests de fonction respiratoire, échocardiogramme.
- b) Rayon X des poumons, tests de fonction respiratoire, ECG, échocardiogramme, NT-proBNP.
- c) Scan thoracique haute-résolution, tests de fonction respiratoire, échocardiogramme.
- d) Scan thoracique haute-résolution, tests de fonction respiratoire, ECG, échocardiogramme, NT-proBNP.**
- e) Scan thoracique haute-résolution, tests de fonction respiratoire, ECG, NT-proBNP, acide urique.

Dépistage de la MPI

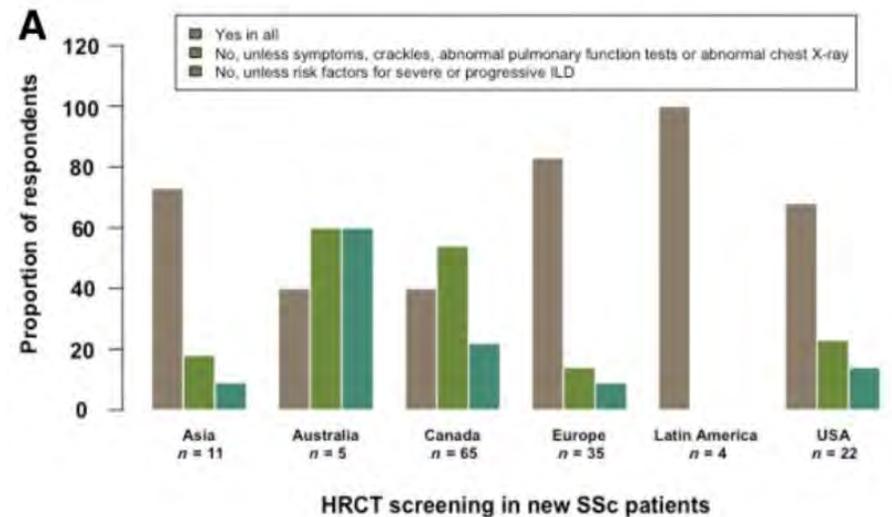
The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements

Anna-Maria Hoffmann-Vold*, Toby M Maher*, Edward E Philpot, Ali Ashrafzadeh, Rafic Barake, Simone Barsotti, Cosimo Bruni, Paolo Carducci, Patricia E Carreira, Ivan Castellví, Francesco Del Galdo, Jörg H W Distler, Ivan Foeldvari, Paolo Fraticelli, Peter M George, Bridget Griffiths, Alfredo Guillén-Del-Castillo, Abdul Monem Hamid, Rudolf Horváth, Michael Hughes, Michael Kreuter, Florentine Moazedi-Fuerst, Jacek Olas, Suman Paul, Cinzia Rotondo, Manuel Rubio-Rivas, Andrei Seferian, Michal Tomčík, Yurdagül Uzunhan, Ulrich A Walker, Ewa Więsik-Szewczyk, Oliver Distler

Image en ©

Screening and management of subclinical interstitial lung disease in systemic sclerosis: an international survey

Sabrina Hoa ¹, Murray Baron ² and Marie Hudson²



Impact de la ScS-MPI légère

CVF 80-100%
Survie à 5 et 10 ans:
83% et 80% si pas de fibrose
69% et 56% si fibrose HRCT

Images en ©

Conclusion: The mere presence of ILD at baseline appears to affect outcome in SSc, suggesting that all SSc patients should undergo baseline PFT and lung HRCT screening to diagnose ILD early and tailor further management.

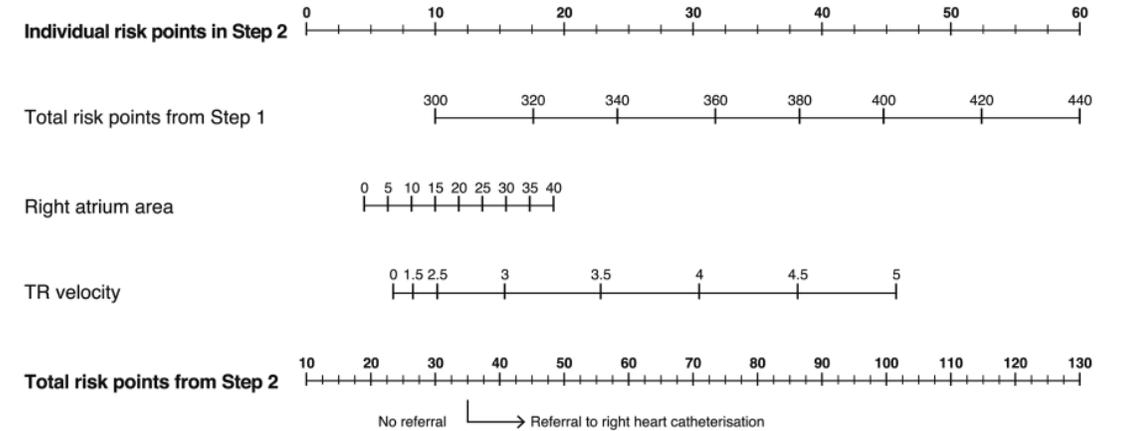
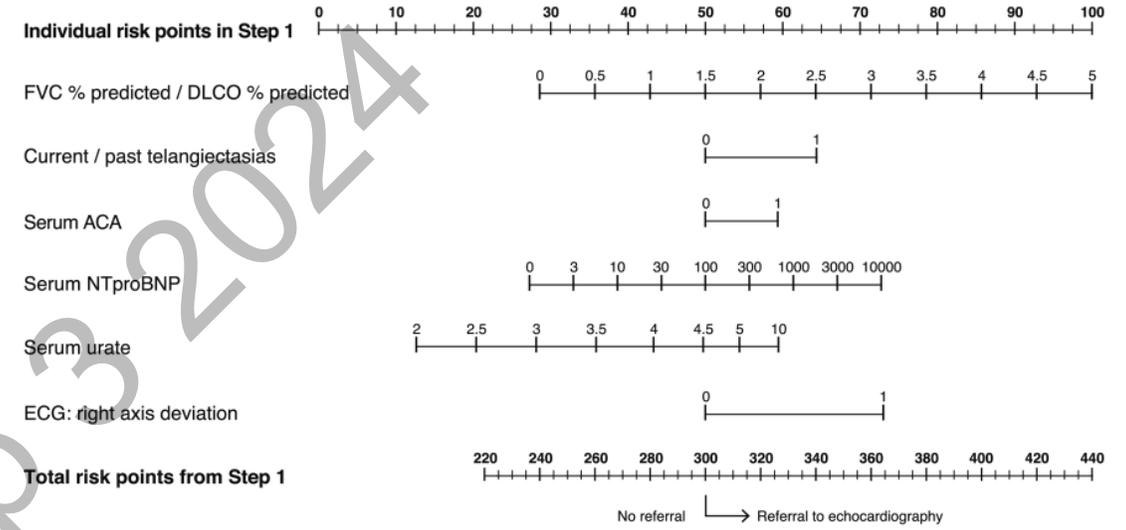
Dépistage de l'HTAP

Recommandations ESC/ERS (2022):

Si DLCO < 60% et durée ScS > 3 ans,
suivre l'algorithme **DETECT**

Algorithme ASIG:

Si NT-proBNP ≥ 210 pg/mL, ou
DLCO < 70% et CVF/DLCO ≥ 1.8,
poursuivre avec ETT +/- KT D



Dépistage de l'atteinte cardiaque

French recommendations
for the management of systemic sclerosis

Japanese Dermatological Association

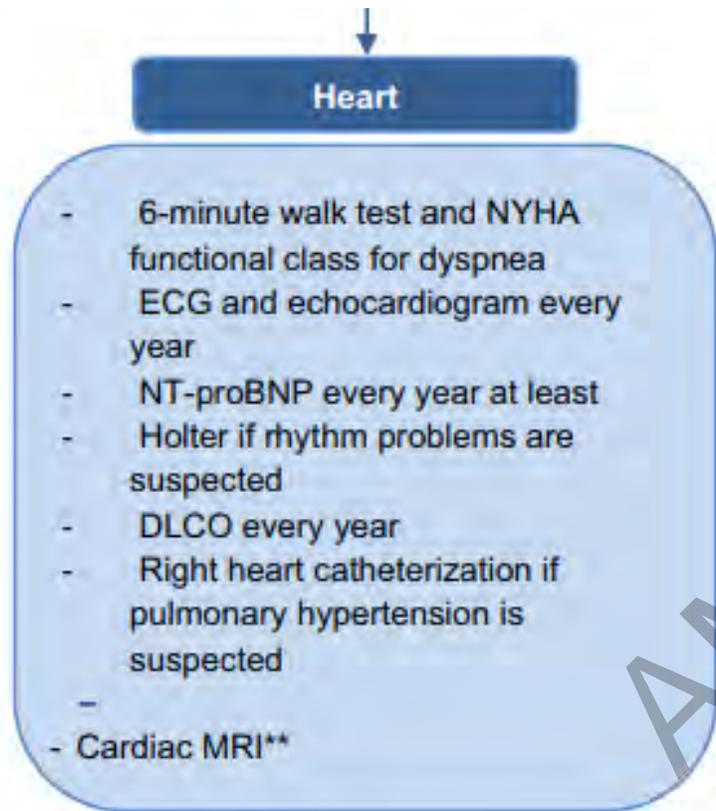


Image en ©

Cas patient 3

Au suivi à 2 mois: nouvelle dyspnée à l'effort, inconfort thoracique, palpitations, faiblesse musculaire, crépitants pulmonaires de type Velcro

RXP: trame interstitielle accentuée aux 2 bases pulmonaires

HRCT: opacités réticulaires périphériques bibasales avec verre dépoli et épargne sous-pleurale, en faveur d'une NSIP; épanchement péricardique léger; œsophage légèrement dilaté

TFR: CVF 53%, VEMS 55%, VPT 64%, DLCO 54%

ECG: rythme sinusal avec arrhythmie sinusale marquée, voltage limite pour HVG

ETT: FEVG 68%, dysfonction diastolique modérée, remodelage concentrique du VG, sténose aortique modérée, dilatation modérée de l'OG, PAP 46 mmHg, minime épanchement péricardique

Labos stat: CK 4285, troponines-I 1296, NT-proBNP 701, créatinine 46, ALT 133, CRP <5, Hb 126

Question 3-5 : pré-test

Quelle investigation supplémentaire demanderiez-vous en priorité?

- a) Résonance magnétique cardiaque.
- b) Électromyogramme.
- c) Résonance magnétique musculaire.
- d) Holter/Télémétrie.
- e) Biopsie endomyocardique.

PRÉ-TEST





Q3- 5 - Réponse de l'experte

Quelle investigation supplémentaire demanderiez-vous en priorité?

- a) **Résonance magnétique cardiaque** : myocardite avec franc rehaussement tardif transmural avec plus forte intensité du rehaussement de la couche mésocardique, et franche élévation du T2; autres îlots d'œdème myocardique à la paroi antérieure apicale et paroi inférieure basale; secondaire à sclérodermie plus probable; distribution atypique pour infection.
- b) Électromyogramme.
- c) Résonance magnétique musculaire.
- d) Holter/Télémétrie.
- e) Biopsie endomyocardique.



Q3- 5 - Réponse de l'experte

Quelle investigation supplémentaire demanderiez-vous en priorité?

- a) **Résonance magnétique cardiaque** : myocardite avec franc rehaussement tardif transmural avec plus forte intensité du rehaussement de la couche mésocardique, et franche élévation du T2; autres îlots d'œdème myocardique à la paroi antérieure apicale et paroi inférieure basale; secondaire à sclérodermie plus probable; distribution atypique pour infection.
- b) Électromyogramme: signes de myopathie chronique légers-modérés dans iliopsoas D+G, biceps D.
- c) Résonance magnétique musculaire: œdème intramusculaire du grand fessier G, droit fémoral D et ceinture scapulaire.
- d) Télémétrie: tachycardies ventriculaires non-soutenues x 2, extrasystoles ventriculaires.
- e) Biopsie endomyocardique: non-nécessaire vu IRM cardiaque typique de myocardite ScS.

Question 3-6 : pré-test

Quelle serait la prochaine étape de votre prise en charge?

- a) Corticostéroïdes.
- b) Immunosuppression.
- c) Immunoglobulines intraveineuses.
- d) A et B.
- e) A et C.
- f) B et C.
- g) A, B et C.

PRÉ-TEST





Q3- 6 - Réponse de l'experte

Quelle serait la prochaine étape de votre prise en charge?

- a) Corticostéroïdes.
- b) Immunosuppression.
- c) Immunoglobulines intraveineuses.
- d) A et B.**
- e) A et C.
- f) B et C.
- g) A, B et C.

AMRQ TOP 3 2024

? Question 3-7 : pré-test

Quelle immunosuppression choisiriez-vous?

- a) Méthotrexate.
- b) Mycophénolate mofétil.
- c) Rituximab.
- d) MMF + Rituximab.
- e) Cyclophosphamide.
- f) Tocilizumab.
- g) Inhibiteur de Jak.

AMRQ TOP 3 2024

PRÉ-TEST





Q3- 7 - Réponse de l'experte

Quelle immunosuppression choisiriez-vous?

- a) Méthotrexate.
- b) Mycophénolate mofétil.
- c) Rituximab.
- d) MMF + Rituximab.**
- e) Cyclophosphamide.
- f) Tocilizumab.
- g) Inhibiteur de Jak.

AMRQ Top 3 2024

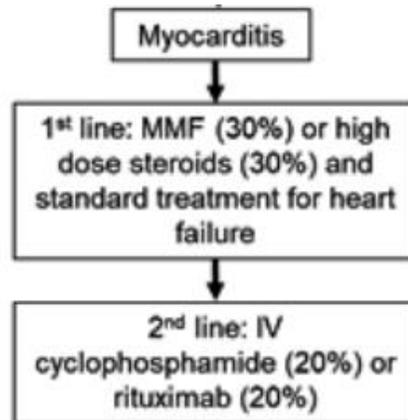
Traitement Myocardite

Aucun essai clinique randomisé

French recommendations
for the management of systemic sclerosis
Hachulla et al. Orphanet J Rare Dis 2021, 16(S2):322

Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts

Fernandez-Codina A et al. A&R 2018, 70(11):1820-8.



BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis

Denton et al. Rheumatology 2016, 55:1906-10

Dysfonction systolique du ventricule gauche

- IECA, β -bloqueur (carvedilol), +/- ICD, +/- greffe
- Si myocardite: discuter immunosuppression
- Si trouble de conduction: considérer pacemaker

Consensus best practice pathway of the UK Systemic Sclerosis Study group: management of cardiac disease in systemic sclerosis.

Bissell et al. Rheumatology 2017, 56(6): 912-21

- Cortico (<15mg/jour)
- +/- Cyclophosphamide IV si myocardite, arythmies cardiaques à haut risque de mortalité, ou dysfonction VG modérée-sévère non-secondaire à MCAS

Traitement Myocardite

Cardiac magnetic resonance imaging before and after therapeutic interventions for systemic sclerosis-associated myocarditis

➤ 15/18 amélioration symptomatique et/ou radiologique

Treatment at the first CMRI, *n* (%)

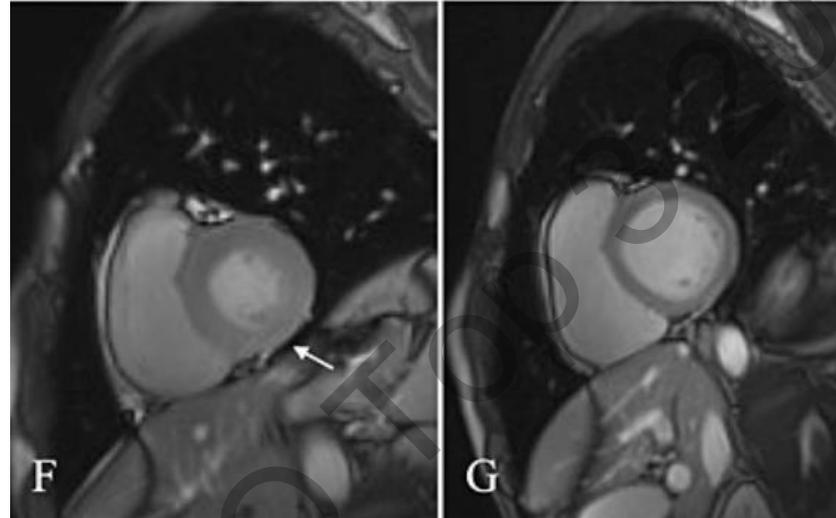
Methotrexate	4 (22)	Nécessité de switch à CYC, TCZ, CYC+RTX → amélioré
Cyclophosphamide	2 (11)	Nécessité de switch à greffe → amélioré
Mycophenolate mofetil	1 (6)	Nécessité de switch à CYC → non-amélioré
Ciclosporin	1 (6)	Nécessité de switch à CYC → non-amélioré
Prednisolone, mean daily dose (mg)	10 (56), 7.75	

Treatments between first and second CMRI, *n* (%)

Cyclophosphamide	10 (55)	7/10 amélioré, 3/10 non-amélioré (sévère)
Cyclophosphamide + rituximab	1 (6)	Amélioré
Methotrexate	2 (11)	Amélioré
HSCT	2 (11)	Amélioré
Tocilizumab	1 (6)	Amélioré
Mycophenolate mofetil	1 (6)	Amélioré
Prednisolone, mean daily dose (mg)	11 (61), 10.2	

Traitement Myocardite

Tofacitinib Is an Effective Treatment for Refractory Scleromyositis Associated With Anti-PM/Scl



F: IRM 2021, inflammation myocardique diffuse avec T1 et T2 mapping élevés, STIR normal, sans évidence de fibrose (flèche).

G: IRM 2022, pas d'hyperintensité, pas d'évidence d'inflammation ou de fibrose diffuse.

Cas patient 3

Le patient est traité avec Solumédrol IV x 3 + Prednisone haut dose + MMF 2g + RTX 1g x 2 + IVIg

Troponine-I: 1296 → 1281 → 435 → 286

CK: 4285 → 1854 → 861 → 178

NT-proBNP: 701 → 1363 → 1413 → 750

Cas patient 4

F 55 ans, Raynaud, ulcères digitaux x 6 ans, calcinose, RGO, sclérodactylie, télangiectasies, CENPB > 8

Dyspnée d'effort x 2 ans

- *RXP: Cardiomégalie légère*
- *Scan thorax: Pas d'atteinte pulmonaire interstitielle; dilatation du tronc pulmonaire à 38 mm*
- *CVF 81%, VEMS 83%, CPT 107%, DLCO 44%; CVF/DLCO=1.84*
- *NT-proBNP = 572 ng/l; Acide urique = 423 umol/l*
- *ECG: pas de déviation de l'axe*
- *ETT: PAPs estimée = 35 mmHg + TVC 3 mmHg; oreillette droite normale; VD normal*



Question 3-8 : pré-test

Quelle serait la prochaine étape de votre prise en charge?

- a) Observation / répéter échographie dans 1 an.
- b) Échographie de stress / Cardiopulmonary exercise testing (CPET).
- c) Appliquer l'algorithme DETECT.
- d) Appliquer l'algorithme australien ASIG.
- e) Référer en cathétérisme de cœur droit, cette patiente a clairement une HTAP!



Q3- 8 - Réponse de l'experte

Quelle serait la prochaine étape de votre prise en charge?

- a) Observation / répéter échographie dans 1 an.
- b) Échographie de stress / Cardiopulmonary exercise testing (CPET).
- c) Appliquer l'algorithme DETECT.
- d) Appliquer l'algorithme australien ASIG.
- e) Référer en cathétérisme de cœur droit, cette patiente a clairement une HTAP!**

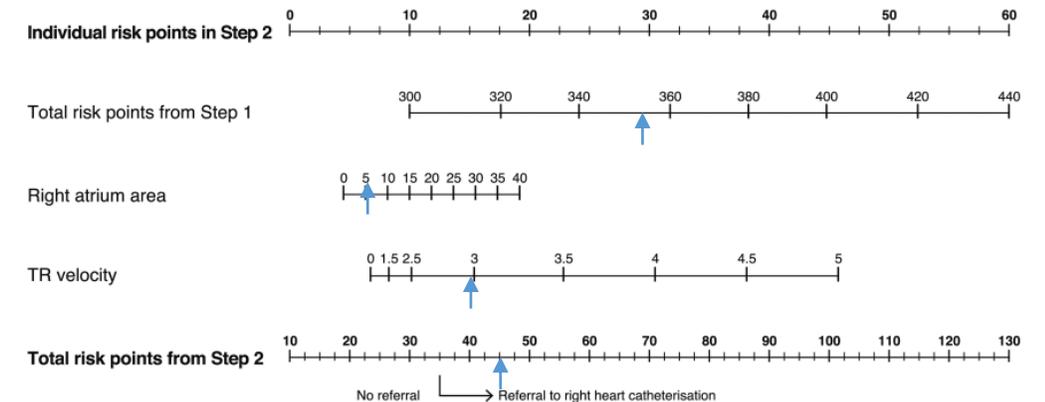
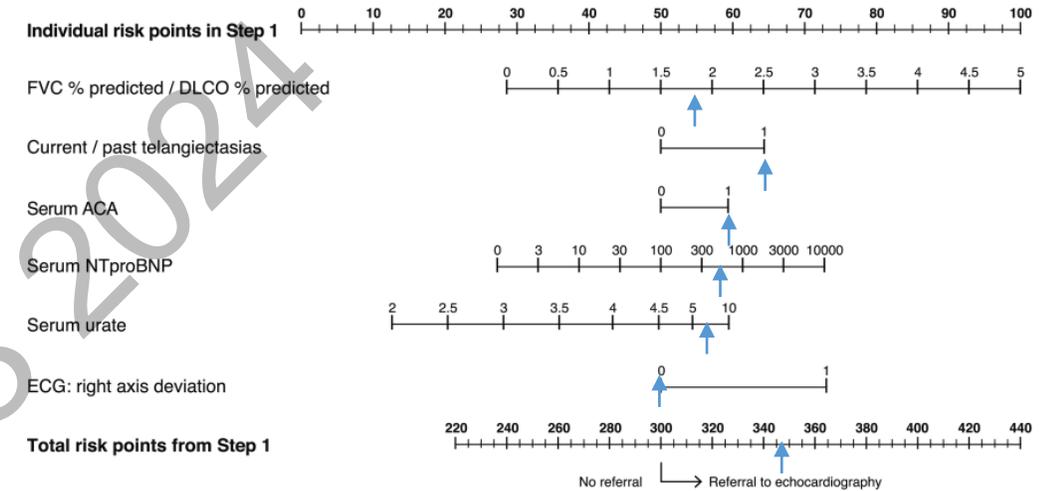
Cas patient 4

F 55, Raynaud, ulcères digitaux x 6 ans, calcinose, reflux, sclérodactylie, tégangiectasies, CENPB > 8; anémie ferriprive

Dyspnée d'effort x 2 ans

- RXP: Cardiomégalie légère
- Scan thorax: Pas de MPI; **dilatation du tronc pulmonaire 38mm**
- CVF 81%, VEMS 83%, CPT 107%, **DLCO 44%**; **CVF/DLCO=1.84**
- **NT-proBNP = 572 ng/l (=pg/ml)**; Acide urique = 423 umol/l
- ECG: pas de déviation de l'axe
- ETT: **RVSP (PAPs estimée) = 35 (TR maxPG) + 3 mmHg (TVC, RAP)**
Pressure gradient = $4v^2$; TR velocity = $\sqrt{TR \text{ max PG} / 4} = 2.96$

DETECT: DLCO < 60% et durée ScS > 3 ans



Cas patient 4

6 mois plus tard:

Écho: sPAP 72

Coro: normale

Scinti V/Q: normale

KT cœur droit:

- PAP 80/27, mPAP 45, wedge 10
- Après salin: PAP 87/37, wedge 14

Débutée sous Tadalafil 40mg die, NYHA III → II,
Macitentan 10mg die ajouté.

Époprosténol q3 semaines pour Raynaud sévère
avec ulcères digitaux.

2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

TABLE 5 Haemodynamic definitions of pulmonary hypertension

Definition	Haemodynamic characteristics
PH	mPAP >20 mmHg
Pre-capillary PH	mPAP >20 mmHg PAWP ≤15 mmHg PVR >2 WU
lpcPH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ≤2 WU
CpcPH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR >2 WU
Exercise PH	mPAP/CO slope between rest and exercise >3 mmHg/L/min

CO, cardiac output; CpcPH, combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension; lpcPH, isolated post-capillary pulmonary hypertension; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; PAWP, pulmonary arterial wedge pressure; PH, pulmonary hypertension; PVR, pulmonary vascular resistance; WU, Wood units. Some patients present with elevated mPAP (>20 mmHg) but low PVR (≤2 WU) and low PAWP (≤15 mmHg); this haemodynamic condition may be described by the term 'unclassified PH' (see text for further details).

C'est la fin!

sabrina.anh-tu.hoa.med@ssss.gouv.qc.ca



Questions ?