

À PROPOS DE L'AUTEURE

Anastasiya Muntyanu, M.D.

La D^e Anastasiya Muntyanu est une dermatologue certifiée au Canada et aux États-Unis, qui exerce actuellement à Toronto. Elle a terminé ses études de médecine à l'Université d'Ottawa et a obtenu son diplôme dans le cadre du programme de résidence en dermatologie de l'Université de Toronto. Elle termine son doctorat sur l'étude des déclencheurs environnementaux des maladies cutanées auto-immunes et inflammatoires, notamment le psoriasis, la sclérose systémique et la dermatite atopique. Elle a publié plus de 40 articles dans des revues à fort impact et a reçu de nombreux prix, notamment des Instituts de recherche en santé du Canada, de l'Association canadienne de dermatologie et de l'American Dermato-Epidemiology Network. Au cours de sa résidence, elle a coprésidé la Société des résidents et fellows de l'Association canadienne de dermatologie et a représenté les résidents au sein de nombreux comités universitaires, ce qui lui a valu de recevoir le prix d'excellence en leadership et le prix d'enseignement des résidents de l'Association canadienne de dermatologie. Les domaines d'intérêt clinique de la D^e Muntyanu comprennent la dermatologie médicale et chirurgicale, avec un intérêt particulier pour le psoriasis, l'eczéma, la sclérose systémique et la morphee, ainsi que le cancer de la peau.



Affiliations de l'auteure : Hôpital Women's College, Toronto (Ontario)
Centre canadien de dermatologie, Toronto (Ontario)

La sclérose systémique : Pathogenèse, diagnostic et prise en charge

Anastasiya Muntyanu, M.D.

Contexte

La sclérose systémique (ScS) est une maladie fibrosante auto-immune qui touche les organes internes et entraîne une morbidité et une mortalité importantes. L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est compris entre 33,5 et 59,8 ans, avec une forte prédominance féminine (3,8 à 15 fois plus fréquente).¹

Épidémiologie

Des études antérieures menées au Canada ont montré une prévalence de 74,4 cas pour 100 000 femmes et de 13,3 cas pour 100 000 hommes (données sur la prévalence de la ScS au Canada, 2003), ce qui représente environ 14 000 femmes et 2 500 hommes atteints de cette maladie débilitante au Canada.² La prévalence ponctuelle la plus élevée rapportée dans le monde, 47/100 000 personnes, a été observée chez les résidents des Premières Nations du Canada. Au

niveau mondial, la prévalence de la ScS est estimée entre 7 et 489 cas par million d'individus, la grande variabilité étant au moins en partie due aux différences de diagnostic et à l'hétérogénéité de la maladie.³ Le nombre de cas est systématiquement plus élevé en Amérique du Nord et en Australie qu'en Europe continentale, au Royaume-Uni et au Japon.³ Aux États-Unis, la prévalence périodique estimée est de 50/100 000 personnes et l'incidence annuelle ajustée en fonction de l'âge et du sexe était de 5,6/100 000 personnes-années pour les années 2003-2008.^{4,5} Au niveau mondial, l'incidence annuelle a été estimée entre 0,6 et 5,6/100 000 adultes. Une mise à jour récente d'une étude au Québec, au Canada, a montré un taux d'incidence global normalisé selon l'âge de 4,14 cas pour 100 000 personnes-années, avec une prédominance féminine de 4:1.⁶ Le taux d'incidence normalisé selon l'âge a augmenté régulièrement au fil du temps, avec une augmentation moyenne d'environ 4 % chaque année.

Une distribution géographique variable a été observée, suggérant que des facteurs extrinsèques/ environnementaux peuvent jouer un rôle dans le développement de la maladie. Par exemple, en Europe, un gradient nord-sud a été observé avec une prévalence accrue de la ScS dans les pays du sud.³ De petites études ont également fait état de groupes de cas de ScS dans des quartiers proches d'aéroports internationaux à Londres, au Royaume-Uni,⁷ dans une communauté rurale près de Rome, en Italie,⁸ et à Libby, dans le Montana, où les activités minières sont prédominantes.⁹ D'autres groupes ont été signalés, notamment à Woodstock, au Canada,¹⁰ et dans la communauté des Premières Nations de Kahnawake, au Québec, au Canada.¹¹ Ces études suggèrent une distribution non aléatoire des cas de ScS et soulignent la nécessité d'approfondir davantage l'épidémiologie et les facteurs de risque environnementaux de cette maladie.

Pathogénèse

La pathogénèse de la ScS n'est pas entièrement comprise. L'hypothèse émise est que cela est dû à un déclencheur environnemental chez un hôte génétiquement sensible.¹² Une hypothèse

en trois étapes a été proposée qui repose sur un dysfonctionnement des cellules endothéliales/ une vasculopathie, une inflammation due à un dérèglement du système immunitaire et une fibrose (**Figure 1**).¹ Le faible taux de concordance chez les jumeaux monozygotes et les preuves de regroupement géographique suggèrent l'importance d'un facteur extrinsèque conduisant au développement de la maladie.¹³ La nature de ce déclencheur et d'autres facteurs expliquant la variabilité de la gravité clinique et du pronostic de la ScS restent inconnus.

Les facteurs externes possibles qui ont été étudiés dans le cadre de la ScS comprennent les agents infectieux, les produits chimiques, les polluants professionnels ou environnementaux et les médicaments/suppléments, tous susceptibles d'avoir des effets sur la réponse immunitaire et de déclencher des lésions microvasculaires et une inflammation, entraînant par la suite une fibrose.¹⁵ La pollution de l'air, un facteur environnemental fréquemment étudié, est connue pour contribuer négativement à de nombreuses maladies et a été désignée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme la principale menace environnementale pour l'humanité. Elle est responsable d'au moins 7 millions de décès dans le monde chaque année.¹⁶ Actuellement, le niveau de preuve le plus

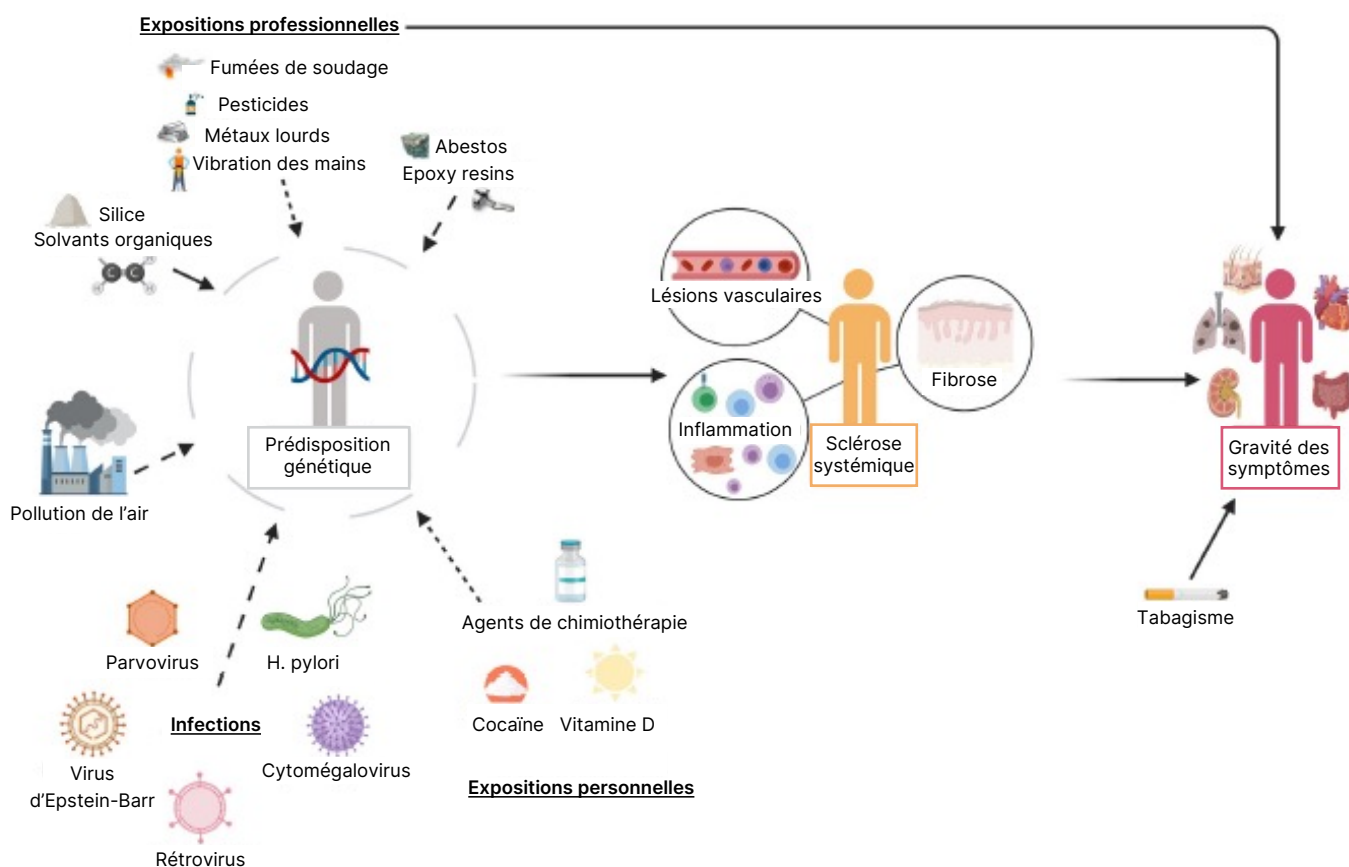


Figure 1. Pathogénèse de la ScS et rôle des expositions professionnelles, environnementales et personnelles dans le développement de la maladie. *H. pylori* : *Helicobacter pylori*. Lignes continues : expositions augmentant l'incidence et/ou la gravité du risque de ScS sur la base d'études observationnelles. Lignes en tirets : expositions susceptibles d'augmenter l'incidence et/ou la gravité de la ScS (données limitées). Lignes en pointillés : expositions pour lesquelles les données sont anecdotiques ou non prouvées. D'après Ouchene et al.¹⁴

élevé pour les déclencheurs extrinsèques de la ScS pointe vers les expositions professionnelles ou environnementales à la silice (risque multiplié par 18) et aux solvants organiques (risque multiplié par 2 à 4).^{14,17} L'exposition à la silice a été associée à des taux de survie plus faibles et à un phénotype de maladie plus sévère, comprenant une sclérose systémique cutanée diffuse (ScScd), des ulcères digitaux, une pneumopathie interstitielle, un dysfonctionnement myocardique et des anticorps anti-topoisomérase (ATA) positifs.¹⁴ Les résines époxydes, l'amiante et la pollution atmosphérique particulière sont d'autres facteurs d'exposition professionnelle susceptibles d'accroître le risque de sclérose en plaques.¹⁴

Tableau clinique

Étant donné que de nombreuses manifestations de la ScS sont cutanées, les dermatologues jouent un rôle important dans le diagnostic, en particulier pour les maladies d'apparition précoce. La maladie est classée selon l'étendue de la fibrose cutanée et le type d'atteinte des organes internes : une forme cutanée limitée (ScScl) (la forme la plus courante) impliquant les membres distaux et le visage; la ScScd, impliquant les extrémités distales et proximales, le tronc et le visage;

une forme sine scleroderma, sans épaissement de la peau, mais avec une atteinte des organes internes et des anomalies sérologiques; et une maladie de chevauchement (par exemple lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, polymyosite ou maladie de Sjögren).¹⁸ Les organes les plus fréquemment touchés sont ceux qui sont directement exposés à l'environnement, comme la peau, le tractus gastro-intestinal et les poumons.¹⁹ Dans toutes les formes, et en particulier dans la ScScd, une atteinte importante des organes internes a été observée, ce qui entraîne une augmentation de la morbidité et de la mortalité. La probabilité de survie à 10 ans est inférieure à 65 %.¹⁹ Elle est restée inchangée au cours des quarante dernières années.²⁰ En fait, le taux de mortalité de la ScS est l'un des plus élevés de toutes les maladies rhumatismales.¹

Par rapport aux femmes, la ScS chez les hommes est plus susceptible de présenter un phénotype plus sévère incluant une ScScd, une cardiomyopathie, une pneumopathie interstitielle et une crise rénale sclérodermique.²¹ La relation éventuelle entre ces différences et les hormones sexuelles ou les facteurs de risque acquis (par exemple, professionnels/ environnementaux) doit faire l'objet d'études plus approfondies. D'autre part, les femmes sont plus susceptibles d'être plus jeunes au moment de

Élément	Sous-élément	Score
Épaississement cutané des doigts des deux mains s'étendant jusqu'aux articulations métacarpophalangiennes (critère suffisant)		9
Épaississement cutané des doigts (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Doigts boudinés	2
	Sclérodactylie des doigts (en distalité des articulations métacarpophalangiennes, mais proximale jusqu'aux articulations interphalangiennes)	4
Lésions des doigts (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Ulcères pulpaux digitaux	2
	Cicatrices déprimées pulpaux	3
Télangiectasie		2
Anomalies capillaires péri-unguéal		2
Atteinte pulmonaire (le score maximum est de 2)	HTAP	2
	Pneumopathie interstitielle	2
Phénomène de Raynaud		3
Auto-anticorps spécifique de la sclérodermie (le score maximum est de 3)	ACA	3
	ATA	3
	RNAP3	3

Tableau 1. Critères de classification de l'ACR/EULAR pour la ScS. Les patients qui obtiennent un score ≥ 9 sont considérés comme atteints d'une ScS jugée certaine. D'après van de Hoogen et al.²⁴

Abréviations : ACA : anticorps anti-centromères; ATA : anticorps anti-topoisomérase I/Scl-70; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire; RNAP3 : anticorps anti-RNA polymérase III.

l'apparition de la maladie et de présenter un taux plus élevé de maladies vasculaires périphériques et d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).²²

En ce qui concerne les différences ethniques, les patients afro-américains sont plus susceptibles de développer la maladie à un âge plus jeune et présentent des phénotypes plus sévères, notamment

une pneumopathie interstitielle et une crise rénale sclérodermique.²³

Critères de diagnostic

Le diagnostic de la ScS repose sur les critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism

Anticorps	Prévalence estimée	Sous-type de ScS	Principales associations systémiques
ACA	20 à 25 %	ScScl	<ul style="list-style-type: none"> HTAP (15 à 20 %) Dysmotilité œsophagienne et dysfonctionnement gastro-intestinal Faible risque de pneumopathie interstitielle et de maladie du cœur et rénale
ATA	20 à 30 %	ScScd >ScScl	<ul style="list-style-type: none"> Risque élevé de pneumopathie interstitielle (précoce) HTAP Crise rénale sclérodermique Cardiaque Myosite
PM/ScI	2 à 4 %	Chevauchement de la polymyosite/ScScl	<ul style="list-style-type: none"> Myosite Pneumopathie interstitielle (50 % au bout de 15 ans) HTAP (environ 36 % au bout de 15 ans) Cardiaque Rénal
Ribonucléoprotéine To/Th	< 5 %	ScScl	<ul style="list-style-type: none"> Pneumopathie interstitielle (45 %) HTAP (25 %)
RNAP-III	1 à 22 %	ScScd (évolution rapide)	<ul style="list-style-type: none"> Crise rénale sclérodermique (précoce) Risque accru de tumeur maligne dans les 3 ans suivant le diagnostic Risque modéré de pneumopathie interstitielle HTAP (ultérieurement) Ectasie vasculaire antrale gastrique Myosite Atteinte cardiaque réduite
U1-RNP	5 à 10 %	ScScl, syndromes de chevauchement (maladie mixte du tissu conjonctif)	<ul style="list-style-type: none"> Myosite HTAP Pneumopathie interstitielle
U3-RNP/fibrillarine	4 à 10 %	ScScd	<ul style="list-style-type: none"> Atteinte organique précoce sévère HTAP (risque plus élevé) Pneumopathie interstitielle Crise rénale sclérodermique Cardiaque Dysmotilité de l'intestin grêle Myosite

Tableau 2. Résumé des profils d'auto-anticorps associés à la ScS et des principales associations systémiques correspondantes. D'après Jerjen et al.¹
Abréviations : **ACA** : anticorps anti-centromères; **ATA** : anticorps anti-topoisomérase I/ScI-70; **ScScd** : sclérose systémique cutanée diffuse; **ScScl** : sclérose systémique cutanée limitée; **HTAP** : hypertension artérielle pulmonaire; **PM/ScI** : polymyosite/sclérodermie; **ARN** : polymérase III; **U1-RNP** : ribonucléoprotéine U1; **U3-RNP** : ribonucléoprotéine U3.

Système	Examen	Explication	Traitement
Général	FSC avec différentiel	Déterminer si l'anémie est due à une malabsorption, à une carence en fer ou à une perte de sang au niveau gastro-intestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Supplément de fer • Consultation en nutrition
Atteinte pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> • TDM-HR du thorax • TFP avec DLCO • Un lavage broncho-alvéolaire et une biopsie pulmonaire peuvent être envisagés 	en cas de symptômes cliniques ou d'aggravation des TFP	<ul style="list-style-type: none"> • Immunosuppression (mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, rituximab) • Nintedanib, tocilizumab – autorisés par la FDA • Transplantation pulmonaire • GCSH autologue dans les cas pneumopathie interstitielle à progression rapide
Hypertension artérielle pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> • Échocardiographie Doppler • Taux de N-Tpro-BNP sérique • Cathétérisme cardiaque droit 	Cet examen est recommandé pour le dépistage initial de l'HTAP	<ul style="list-style-type: none"> • O² • Anticoagulation • Antagoniste des récepteurs de l'endothéline • Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 • Analogues de la prostacycline • Antagoniste des récepteurs de la prostacycline • Stimulateur de la guanylate cyclase soluble • Transplantation pulmonaire
Cardiaque Fibrose	Échocardiographie	La cardiomyopathie restrictive peut être secondaire à l'HTAP.	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs de l'ECA
<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte GI • Dysmotilité œsophagienne • Atteinte de l'intestin grêle 	<ul style="list-style-type: none"> • Transit du grêle • Manométrie • Endoscopie 	L'évaluation doit être guidée par les symptômes	<ul style="list-style-type: none"> • IPP • Agent favorisant la motilité (ondansétron)
Crise rénale Hypertension	<ul style="list-style-type: none"> • Mesure de la tension artérielle • Taux de créatine sérique • Analyse d'urine avec sédiment urinaire 		<ul style="list-style-type: none"> • Les inhibiteurs de l'ECA sont instaurés en traitement précoce, mais ne sont pas utiles pour la prévention
Maladie de chevauchement	<ul style="list-style-type: none"> • CK • Facteur rhumatoïde • Anticorps anti-CCP • Anticorps anti-ADN à doubles brins et/ou anti-Smith • Anticorps anti-RNP 	<ul style="list-style-type: none"> • Peut être élevé chez les patients atteints de myopathie ou de myosite • Ces anticorps sont relativement rares chez les patients atteints de ScS et leur présence indique qu'il existe des syndromes de chevauchement avec d'autres maladies systémiques • En général, dans les cas de chevauchement, l'arthrite est plus importante que la ScS 	

Tableau 3. Résumé des recommandations de dépistage et de l'approche thérapeutique en fonction de l'atteinte systémique; *d'après Anastasiya Muntyanu, M.D.*
Abréviations : CCP : peptides citrullinés; CK : créatine kinase; DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine; FSC : formule sanguine complète; GI : gastro-intestinal; GCSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons; N-Tpro-BNP sérique : propeptide natriurétique de type B N-terminal; RNP : ribonucléoprotéine; TDM-HR : tomodensitométrie à haute résolution; TFP : test de la fonction pulmonaire; ScS : sclérose systémique.

(EULAR), qui incluent des manifestations cliniques de la maladie, telles qu'un épaissement cutané bilatéral et symétrique au niveau des articulations métacarpophalangiennes (critère suffisant), la présence d'anomalies liées à la ScS (par exemple, phénomène de Raynaud, lésions au bout des doigts, télangiectasies, anticorps spécifiques de la ScS, anomalies capillaroscopique péri-unguéal) et d'une atteinte des organes internes (par exemple, pneumopathie interstitielle, hypertension artérielle pulmonaire) (**Tableau 1**).²⁴ Les patients qui obtiennent un score ≥ 9 sont considérés comme atteints d'une ScS jugée certaine.

Comme l'atteinte des organes internes se produit généralement au cours des trois premières années, il est important de procéder à un diagnostic précoce. Au cours des dernières décennies, la capillaroscopie péri-unguéal, qui révèle des indications de boucles capillaires dilatées et de zones dépourvues de capillaires, ainsi que les auto-anticorps spécifiques de la ScS, ont permis de poser un diagnostic plus précoce de la ScS. Des critères de diagnostic très précoce de la ScS (VEDOSS) ont été établis en 2011.²⁵ Ces critères incluent la présence d'un phénomène de Raynaud, de doigts gonflés et d'anticorps antinucléaires (ANA) comme caractéristiques précoces de la maladie qui prédisent la progression vers une ScS avérée.²⁶ Ces caractéristiques précoces pourraient donc permettre de poser le diagnostic plus tôt, d'initier le traitement, de minimiser les lésions des organes terminaux et, par la suite, d'améliorer les résultats pour les patients.

Il existe plusieurs auto-anticorps spécifiques qui facilitent le diagnostic, la présentation clinique, le pronostic et l'exclusion d'autres maladies qui se manifestent par un épaissement de la peau. Les ANA sont positifs chez environ 95 % des patients.^{1,27,28} Les auto-anticorps spécifiques de la ScS comprennent les anticorps anti-centromères (ACA), associés à la ScSI et à l'HTAP, l'ATA, associé à la ScScd et à la pneumopathie interstitielle, et les anticorps anti-ARN polymérase (RNAP)-III, associés aux tumeurs malignes et aux crises rénales (**Tableau 2**).¹ Les auto-anticorps sont généralement mutuellement exclusifs. D'autres profils d'auto-anticorps comprennent les anticorps polymyosite/sclérodémie, ribonucléoprotéine To/Th, ribonucléoprotéine U1 (U1-RNP) et ribonucléoprotéine U3 (U3-RNP/fibrillarine).¹ Une combinaison d'auto-anticorps peut également aider à prédire la survie, le moment, le risque et l'incidence des complications systémiques.^{1,29}

Atteinte systémique

Une atteinte systémique est souvent observée chez les patients atteints de ScS et nécessite une

évaluation approfondie afin de poser un diagnostic et d'instaurer un traitement. Les dermatologues sont souvent les premiers à poser le diagnostic sur la base de la présentation clinique. Une orientation rapide vers des collègues de médecine interne (pneumologie, cardiologie, néphrologie, rhumatologie) est alors justifiée. Les manifestations systémiques comprennent des atteintes pulmonaires (pneumopathie interstitielle ou HTAP), rénales (crise rénale sclérodermique ou vasculopathie rénale), cardiaques (insuffisance cardiaque, arythmies, épanchement péricardique et sclérose valvulaire), gastro-intestinales (reflux gastro-œsophagien, troubles de la motilité, ectasie vasculaire antrale gastrique) et urogénitales (dysfonctionnement sexuel), ainsi qu'une augmentation des tumeurs malignes (reflux gastro-œsophagien, troubles de la motilité, ectasie vasculaire antrale gastrique) et urogénitale (dysfonction sexuelle), ainsi qu'un risque accru de tumeur maligne (cutanée, mammaire, vésicale, pulmonaire, hépatique et hématologique) (**Tableau 3**).¹ Le dépistage régulier d'une atteinte pulmonaire est obligatoire et consiste en des tests de la fonction pulmonaire ainsi qu'en une tomographie à haute résolution (TDM-HR).³⁰ L'atteinte cardiaque est plus fréquente chez les patients plus âgés et chez ceux qui présentent des anticorps ATA.^{1,31} La crise rénale sclérodermique est une manifestation grave qui est moins fréquente aujourd'hui, étant donné que nous savons qu'une forte dose de prednisone peut la précipiter et qu'il existe des options préventives telles que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).^{32,33} La crise rénale sclérodermique se manifeste généralement dans les cinq premières années suivant le diagnostic de la ScS. Le tractus gastro-intestinal est le système organique le plus souvent touché et la majorité des patients atteints de ScS sont affectés à un degré ou à un autre.³⁴

Prise en charge

Il n'existe pas de traitement curatif de la ScS et les thérapies disponibles n'ont qu'un effet limité de ralentissement de la progression de la maladie, avec souvent des effets secondaires importants.³⁵ Le traitement est axé sur les manifestations de la maladie observées. Pour le traitement de la fibrose cutanée, des agents immunosuppresseurs tels que le mycophénolate mofétil et le méthotrexate sont généralement utilisés, mais de nouveaux agents tels que le tocilizumab, le rituximab et le brodalumab se sont révélés prometteurs dans les essais cliniques.^{30,36} En ce qui concerne le brodalumab, un essai clinique portant sur 100 patients répartis aléatoirement entre les groupes brodalumab et placebo a montré que le groupe traité présentait une réduction rapide, durable

et significative de la sclérose cutanée évaluée par le score cutané de Rodnan modifié (mRSS) pendant une période allant jusqu'à 52 semaines.³⁷ En outre, le brodalumab a eu des effets thérapeutiques sur les fonctions pulmonaires et respiratoires, la formation d'ulcères digitaux, les symptômes du reflux gastro-œsophagien et les indicateurs de qualité de vie. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié par rapport au traitement d'autres catégories de maladies telles que le psoriasis.³⁷

Ces dernières années, la greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques a suscité beaucoup d'espoir.³⁸ Cette procédure réduit le nombre de cellules immunitaires aberrantes et permet de reconstituer un système immunitaire autotolérant. Cette intervention continue de donner les résultats les plus importants sur la fibrose cutanée à ce jour (par exemple, une diminution de 10 points de plus du score mRSS par rapport à 12 perfusions mensuelles de cyclophosphamide).³⁹ Bien que plusieurs études aient montré une diminution de l'atteinte cutanée, ainsi que des améliorations de la fonction des organes, de la qualité de vie et de la survie globale,⁴⁰ cette procédure est associée à des risques importants, ce qui limite son utilisation à certains sous-groupes de patients.

Conclusion

En conclusion, la ScS est une maladie fibrosante auto-immune complexe qui a des effets importants sur la morbidité et la mortalité en raison de l'atteinte de plusieurs organes. La pathogenèse implique probablement des déclencheurs environnementaux chez des individus génétiquement prédisposés, conduisant à une dérégulation immunitaire, à des lésions endothéliales et à une fibrose progressive. La variabilité des taux d'incidence/prévalence entre les régions et au niveau mondial suggère que des facteurs géographiques/environnementaux pourraient être en jeu.

Un diagnostic précoce est essentiel pour optimiser le traitement, d'autant plus que les manifestations graves se développent souvent au cours des premières années suivant l'apparition de la maladie. Les progrès récents des outils de diagnostic, tels que la capillaroscopie péri-unguéal, les auto-anticorps spécifiques de la ScS et la classification VEDOSS, facilitent une détection plus précoce, ce qui peut améliorer les résultats. La prise en charge est adaptée à des systèmes organiques spécifiques, mais peu de choses sont connues en ce qui concerne la modification de la maladie. Il est nécessaire de poursuivre la recherche afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la ScS et de développer des thérapies ciblées qui pourraient contribuer à

réduire la charge de morbidité importante de la maladie.

Coordonnées

Anastasiya Muntyanu, M.D.

Courriel : anastasiya.muntyanu@mail.mcgill.ca

Divulgence de renseignements financiers

Aucune déclaration.

Références

1. Jerjen R, Nikpour M, Krieg T, Denton CP, Saracino AM. Systemic sclerosis in adults. Part I: clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(5):937-954.
2. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Belisle P, Hudson M, Clarke AE. Scleroderma prevalence: demographic variations in a population-based sample. *Arthritis Rheum.* 2009;61(3):400-404.
3. Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(4):223-235.
4. Zhong L, Pope M, Shen Y, Hernandez JJ, Wu L. Prevalence and incidence of systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(12):2096-2107.
5. Robinson D, Jr., Eisenberg D, Nietert PJ, Doyle M, Bala M, Paramore C, et al. Systemic sclerosis prevalence and comorbidities in the US, 2001-2002. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(4):1157-1166.
6. Muntyanu A, Aw K, Kaouache M, Rahme E, Osman M, Baron M, et al. Epidemiology of systemic sclerosis in Quebec, Canada: a population-based study. *Lancet Reg Health Am.* 2024;35:100790. doi: 10.1016/j.lana.2024.100790
7. Silman AJ, Howard Y, Hicklin AJ, Black C. Geographical clustering of scleroderma in south and west London. *Br J Rheumatol.* 1990;29(2):93-96.
8. Valesini G, Litta A, Bonavita MS, Luan FL, Purpura M, Mariani M, et al. Geographical clustering of scleroderma in a rural area in the province of Rome. *Clin Exp Rheumatol.* 1993;11(1):41-47.
9. Diegel R, Black B, Pfau JC, McNew T, Noonan C, Flores R. Case series: rheumatological manifestations attributed to exposure to Libby Asbestiform Amphiboles. *J Toxicol Environ Health A.* 2018;81(15):734-747.
10. Thompson AE, Pope JE. Increased prevalence of scleroderma in southwestern Ontario: a cluster analysis. *J Rheumatol.* 2002;29(9):1867-1873.
11. Jacobs L. Kahnawake Scleroderma Support Group. Available from: <https://sclero.org/scleroderma/support/groups/canada/quebec/kahnawake/a-to-z.html>.
12. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med.* 2009 360(19):1989-2003.
13. Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Jr., Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;48(7):1956-1963.
14. Ouchene L, Muntyanu A, Lavoue J, Baron M, Litvinov IV, Netchiporouk E. Toward understanding of environmental risk factors in systemic sclerosis. *J Cutan Med Surg.* 2021;25(2):188-204.
15. De Martinis M, Ciccarelli F, Sirufo MM, Ginaldi L. An overview of environmental risk factors in systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(4):465-478.

16. World Health Organisation 2020. How air pollution is destroying our health. 2018. Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/how-air-pollution-is-destroying-our-health>.
17. Zhao JH, Duan Y, Wang YJ, Huang XL, Yang GJ, Wang J. The influence of different solvents on systemic sclerosis: an updated meta-analysis of 14 case-control studies. *J Clin Rheumatol*. 2016;22(5):253-259.
18. Asano Y, Jinnin M, Kawaguchi Y, Kuwana M, Goto D, Sato S, et al. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2018; 45(6):633-691.
19. Joven BE, Almodovar R, Carmona L, Carreira PE. Survival, causes of death, and risk factors associated with mortality in Spanish systemic sclerosis patients: results from a single university hospital. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(4):285-293.
20. Dolcino M, Pelosi A, Fiore PF, Patuzzo G, Tinazzi E, Lunardi C, et al. Gene profiling in patients with systemic sclerosis reveals the presence of oncogenic gene signatures. *Front Immunol*. 2018;9:449. doi: 10.3389/fimmu.2018.00449
21. Calderon LM, Pope JE. Scleroderma epidemiology update. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(2):122-127.
22. Peoples C, Medsger TA, Jr., Lucas M, Rosario BL, Feghali-Bostwick CA. Gender differences in systemic sclerosis: relationship to clinical features, serologic status and outcomes. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016;1(2):177-240.
23. Morgan ND, Shah AA, Mayes MD, Domsic RT, Medsger TA Jr, Steen VD, et al. Clinical and serological features of systemic sclerosis in a multicenter African American cohort: analysis of the genome research in African American scleroderma patients clinical database. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e8980. doi: 10.1097/MD.00000000000008980
24. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11) 2737-2747.
25. Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):476-481.
26. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, Bruni C, Lepri G, Czirjak L, et al. Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2087-2093.
27. Domsic RT. Scleroderma: the role of serum autoantibodies in defining specific clinical phenotypes and organ system involvement. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(6):646-652.
28. Valentini G, Iudici M, Walker UA, Jaeger VK, Baron M, Carreira P, et al. The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for systemic sclerosis: derivation and validation of a preliminarily revised EUSTAR activity index. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):270-276.
29. Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC, Leslie An, Derret-Smith EC, Fonseca C, et al. Using autoantibodies and cutaneous subset to develop outcome-based disease classification in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(3):465-476.
30. Ouchene L, Muntyanu A, Assayag D, Veilleix E, Abril A, Ferrara G, et al. Skin disorders and interstitial lung disease: Part II-the spectrum of cutaneous diseases with lung disease association. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(4):767-782.
31. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2009;48(suppl_3):iii45-iii8.
32. Caron M, Hudson M, Baron M, Nessim S, Steele R, Canadian Scleroderma Research Group. Longitudinal study of renal function in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2012;39(9):1829-1834.
33. Woodworth TG, Suliman YA, Li W, Furst DE, Clements P. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(2):137.
34. Shreiner AB, Murray C, Denton C, Khanna D. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016;1(3):247-256.
35. Matucci-Cerinic M, Bellando-Randone S, Lepri G, Bruni C, Guiducci S. Very early versus early disease: the evolving definition of the 'many faces' of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):319-321.
36. Jerjen R, Nikpour M, Krieg T, Denton CP, Saracino AM. Systemic sclerosis in adults. Part II: management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(5):957-978.
37. Fukasawa T, Yoshizaki A, Kagebayashi H, Sato S. POS0881 Efficacy and safety of subcutaneous brodalumab, a fully human anti-il-17ra monoclonal antibody, for systemic sclerosis with moderate-to-severe skin thickening: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81(Suppl 1):736. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.2519
38. Spierings J, Chiu YH, Voortman M, van Laar JM. Autologous stem-cell transplantation in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: early action in selected patients rather than escalation therapy for all. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720x211035196. doi: 10.1177/1759720x211035196
39. Pope JE, Denton CP, Johnson SR, Fernandez-Codina A, Hudson M, Nevskaya T. State-of-the-art evidence in the treatment of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(4):212-226.
40. Del Papa N, Pignataro F, Zaccara E, Maglione W, Minniti A. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of systemic sclerosis. *Front Immunol*. 2018;9:2390. doi:10.3389/fimmu.2018.02390