

# THESE DE MEDECINE : *Synopsis*

## Sclérodermie systémique familiale

Auteur :

**Jeanne MALLICK**

*Interne DES Médecine interne et immunologie clinique*

Directeur de thèse :

**Dr Aurélien GUFFROY**

*MCU-PH, service d'immunologie clinique,  
Nouvel Hôpital Civil*

### I. CONTEXTE ET INTERETS SCIENTIFIQUES

La sclérodermie systémique est une maladie rare dont la prévalence n'est pas bien établie. En France, elle est estimée entre 132 et 228 cas / million d'habitant. Elle touche entre 6000 et 9000 personnes sur le territoire français (1).

Il s'agit d'une maladie auto-immune qui affecte le tissu conjonctif, les artéries et les micro-vaisseaux responsable d'une fibrose tissulaire et d'une obstruction vasculaire. Deux principaux phénotypes cliniques sont décrits. La forme cutanée diffuse, qui s'étend à la peau des régions proximales des membres et/ou du tronc. La forme cutanée limitée, où la sclérose cutanée reste confinée aux extrémités des membres, sans dépasser les coudes ou les genoux. Dans environ 10 % des cas, la maladie ne touche pas la peau, correspondant à la sclérodermie systémique sine scleroderma. Il existe également des syndromes de chevauchement associant une symptomatologie mixte entre sclérodermie systémique et une autre connectivite (myopathie inflammatoire, lupus, dermatomyosite, polyarthrite rhumatoïde,...).

La morbi-mortalité est grevée par le processus fibrosant contre lequel il n'existe pas de traitement. Le diagnostic et la prise en charge à un stade précoce est primordial car il permet de proposer un traitement optimal par l'auto-greffe de cellules souches hématopoïétiques, seule thérapeutique à avoir démontré une augmentation de la survie dans les formes agressives de la maladie dans 3 essais randomisés contrôlés (ASSIST, ASTIS et SCOT), malheureusement impossible lorsque les complications cardiaques et pulmonaires sont déjà évoluées.

La physiopathologie de la maladie est complexe et fait intervenir des facteurs génétiques (multigéniques, impliquant le HLA et des polymorphismes sur des gènes impliqués dans l'immunité innée et adaptative telle que les récepteurs des lymphocytes T), hormonaux et environnementaux (exposition à la silice, aux solvants). Par ailleurs, il existe dans la majorité des cas des auto-anticorps dirigés contre des protéines nucléaires et d'autres reconnaissant les cellules endothéliales et les fibroblastes semblant contribuer aux lésions vasculaires et à la fibrose (2).

La sclérodermie systémique n'est pas considérée comme une maladie auto-immune familiale, à la différence du lupus érythémateux systémique pour lequel il existe des formes monogéniques (impliquant les gènes du complément, de la voie des interférons, de l'apoptose). Cependant, des cas familiaux de sclérodermie systémique sont décrits, soulevant la question d'une potentielle héritabilité.

L'étude des formes familiales de sclérodermie systémique présente plusieurs intérêts :

1. Mieux comprendre la physiopathologie d'une maladie auto-immune complexe à partir de cas « extrêmes » (début précoce pédiatriques, familles multiplex) ;
2. Identifier de potentiels marqueurs moléculaires prédictifs de l'évolution de la maladie ;
3. Identifier de potentielles cibles physiopathologiques afin de développer de nouvelles thérapeutiques, particulièrement intéressantes dans les formes sévères et réfractaires de la maladie.

## **II. DONNEES ACTUELLES DE LA LITTERATURE**

La prévalence des cas familiaux de sclérodermie systémique varie entre 1,4 et 5,17% selon les études (3–35). La prévalence de sclérodermie systémique chez les apparentés au premier degré d'un cas index varie entre 0,08 et 3,36%, avec un risque relatif familial estimé entre 3,07 et 14,3. En France, la prévalence des familles multiplex en 2012 était de 2,4%, la prévalence de la sclérodermie systémique chez un apparenté au premier degré d'un cas index était de 1,1% et le risque relatif familial de 3,5 (10).

L'antécédent familial de sclérodermie systémique chez un apparenté au premier degré est un des principaux facteurs de risque de développer la maladie (36). La prévalence des cas familiaux reste toutefois faible par rapport à la poly-autoimmunité et l'auto-immunité familiale (10,16). Plusieurs cas rapportés décrivent des apparentés au premier degré atteints de connectivités indifférenciées ou mixtes avec des caractéristiques clinico-biologiques insuffisantes pour les classer en tant que sclérodermies systémiques (critères ACR-EULAR 2013).

Le taux de concordance bas chez des jumeaux monozygotes et similaire chez les dizygotes suggère une faible contribution génétique au profit d'un impact environnemental prépondérant (37). Il n'est pas décrit de transmission monogénique mais de nombreuses études rapportent des variants génétiques facteurs de risque de sclérodermie systémique (NOTCH4 (7), IRF5, STAT4, PTPN22 (38)). Par ailleurs, une forme extrême de syndrome autoinflammatoire avec morphées en lien avec des mutations gain de fonction de STAT4 a été rapportée (39).

## **III. OBJECTIFS DE L'ETUDE**

Les objectifs de l'étude sont de :

1. Décrire les caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques ainsi que le profil évolutif des patients présentant des SSc familiales.
2. Étudier l'homogénéité des phénotypes cliniques chez les différents membres atteints au sein d'une même famille.
3. Évaluer les facteurs de gravité et la réponse aux traitements, en émettant les hypothèses que les formes familiales de sclérodermie se caractérisent par un début plus précoce de la maladie, des atteintes cliniques plus sévères et une efficacité thérapeutique moindre.
4. Conforter l'hypothèse d'une part environnementale à l'héritabilité en identifiant d'éventuelles expositions à risque communes au sein d'une même famille.

5. Rechercher l'association au sein des familles à un déficit immunitaire, à la poly-autoimmunité et/ou à l'auto-immunité familiale.

#### **IV. METHODOLOGIE**

##### **1. Schéma de l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique, descriptive avec analyses quantitatives et qualitatives.

##### **2. Population étudiée**

*Nombre de participants* : selon appel à observation

*Critères d'inclusion/exclusion* :

<b>INCLUSION</b>
<input type="checkbox"/> Age >= 18 ans au moment de l'inclusion
<input type="checkbox"/> Cas index atteint de sclérodermie systémique définie par les critères ACR-EULAR 2013 ou un « Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis » remplissant les critères VEDOSS : phénomène de Raynaud + 1 autre critère parmi : doigts boudinés, anticorps anti-nucléaires, anticorps spécifique de la sclérodermie (anti-centromère, -RNP, -ScL70), anomalies capillaroscopiques
<input type="checkbox"/> Au moins un apparenté au 1 <sup>er</sup> degré atteint de SSc ou VEDOSS répondant aux mêmes critères

  

<b>EXCLUSION</b>
<input type="checkbox"/> Opposition au consentement
<input type="checkbox"/> Données cliniques manquantes concernant les apparentés permettant de certifier le diagnostic de SSc

##### **3. Mode de recueil des données**

Le recueil des données se fera via un questionnaire à l'attention des médecins spécialistes ou par transmission des courriers médicaux anonymisés.

#### **V. ASPECTS REGLEMENTAIRES**

Nous avons obtenu les accords des comités d'éthique de l'Université de Strasbourg et de la Direction de Recherche Clinique et de l'Innovation des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

## Bibliographie

1. Hachulla E, Agard C, Allanore Y, Avouac J, Belot A, Berezne A, et al. Protocole National de Diagnostic et de Soins sur la Sclérodermie Systémique. 2017;
2. Department of Clinical and Molecular Sciences, Marche Polytechnic University, Ancona, Italy, Benfaremo D, Baroni SS, Department of Clinical and Molecular Sciences, Marche Polytechnic University, Ancona, Italy, Manfredi L, Department of Clinical and Molecular Sciences, Marche Polytechnic University, Ancona, Italy, et al. Putative functional pathogenic autoantibodies in systemic sclerosis. *Eur J Rheumatol.* 28 oct 2020;7(3):181-6.
3. de Juan MD, Belzunguegi J, Belmonte I, Barado J, Figueroa M, Cancio J, et al. An immunogenetic study of familial scleroderma. *Ann Rheum Dis.* sept 1994;53(9):614-7.
4. Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis & Rheumatism.* juill 2003;48(7):1956-63.
5. McHugh NJ, Whyte J, Artlett C, Briggs DC, Stephens CO, Olsen NJ, et al. Anti-centromere antibodies (ACA) in systemic sclerosis patients and their relatives: a serological and HLA study. *Clinical and Experimental Immunology.* 28 juin 2008;96(2):267-74.
6. Maddison PJ, Skinner RP, Pereira RS, Black CM, Ansell BM, Jayson MIV, et al. Antinuclear antibodies in the relatives and spouses of patients with systemic sclerosis Intéressant, ne pas le relire.
7. Cardinale CJ, Li D, Tian L, Connolly JJ, March ME, Hou C, et al. Association of a rare NOTCH4 coding variant with systemic sclerosis: a family-based whole exome sequencing study. *BMC Musculoskeletal Disord.* déc 2016;17(1):462.
8. Assassi S, Arnett FC, Reveille JD, Gourh P, Mayes MD. Clinical, immunologic, and genetic features of familial systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism.* juin 2007;56(6):2031-7.
9. Machhua S, Sharma SK, Minz RW, Rawat A, Jindal AK, Singh S. Familial aggregation of diffuse cutaneous systemic sclerosis: Interplay of C1r gene defect, susceptible HLA haplotype and autoantibodies. *Int J Rheum Dis.* juin 2024;27(6):e15247.
10. Koumakis E, Dieudé P, Avouac J, Kahan A, Allanore Y, Association des Sclérodermiques de France. Familial Autoimmunity in Systemic Sclerosis — Results of a French-based Case-Control Family Study. *J Rheumatol.* mars 2012;39(3):532-8.
11. McGregor AR, Watson A, Yunis E, Pandey JP, Takehara K, Tidwell JT, et al. Familial clustering of scleroderma spectrum disease. *The American Journal of Medicine.* juin 1988;84(6):1023-32.
12. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis & Rheumatism.* juin 2001;44(6):1359-62.
13. Greger RE, Greger RE. Familial progressive systemic scleroderma. *Arch Dermatol.* janv 1975;111(1):81-5.
14. Soppi E, Lehtonen A. Familial progressive systemic sclerosis (scleroderma): immunological analysis of two patients and six siblings from a single kindred.
15. Englert H, Small-McMahon J, Chambers P, O'Connor H, Davis K, Manolios N, et al. Familial risk estimation in systemic sclerosis. *Australian and New Zealand Journal of Medicine.* févr 1999;29(1):36-41.
16. Kuo CF, Luo SF, Yu KH, See LC, Zhang W, Doherty M. Familial risk of systemic sclerosis and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families. *Arthritis Res Ther.* déc 2016;18(1):231.
17. McAndrew GM, Barnes EG. Familial scleroderma. *Ann Phys Med.* nov 1965;8(4):128-31.
18. Rendall JR, McKENZIE AW. Familial scleroderma. *Br J Dermatol.* nov 1974;91(5):517-22.
19. Stephens CO, Briggs DC, Whyte J, Artlett CM, Scherbakov AB, Olsen N, et al. FAMILIAL SCLERODERMA—EVIDENCE FOR ENVIRONMENTAL VERSUS GENETIC TRIGGER. *Rheumatology.* 1994;33(12):1131-5.
20. Hietarinta M, Koskimies S, Lassila O, Soppi E, Toivanen A. FAMILIAL SCLERODERMA: HLA ANTIGENS AND AUTOANTIBODIES. *Rheumatology.* 1 avr 1993;32(4):336-8.
21. Englert H, Roberts-Thomson PJ, Byth K, Manolios N. Familial scleroderma: nature, nurture or both? *Internal Medicine Journal.* avr 2008;38(4):235-42.
22. Cook NJ, Silman AJ, Propert J, Cawley MID. FEATURES OF SYSTEMIC SCLEROSIS (SCLERODERMA) IN AN IDENTICAL TWIN PAIR. *Rheumatology.* 1993;32(10):926-8.
23. Frech T, Khanna D, Markowitz B, Mineau G, Pimentel R, Sawitzke A. Heritability of vasculopathy, autoimmune disease, and fibrosis in systemic sclerosis: A population-based study. *Arthritis & Rheumatism.* juill 2010;62(7):2109-16.
24. Arnett FC. HLA and Autoimmunity in Scleroderma (Systemic Sclerosis). *International Reviews of Immunology.* janv 1995;12(2-4):107-28.
25. Sasaki T, Denpo K, Ono H, Nakajima H. HLA in Systemic Scleroderma (PSS) and Familial Scleroderma. *The Journal of Dermatology.* janv 1991;18(1):18-24.
26. Whyte J, Artlett C, Harvey G, Stephens CO, Welsh K, Black C, et al. HLA-DQB1 associations with anti-topoisomerase-1 antibodies in patients with systemic sclerosis and their first degree relatives. *United Kingdom Systemic Sclerosis Study Group. J Autoimmun.* août 1994;7(4):509-20.
27. Machhua S, Sharma SK, Kumar Y, Singh S, Aggarwal R, Anand S, et al. Human leukocyte antigen association in systemic sclerosis patients: our experience at a tertiary care center in North India. *Front Immunol.* 2023;14:1179514.
28. Zridri A, Amasdi S, Lyahyai J, Elouardi H, Chkire B, Raymond L, et al. Next Generation Sequencing identifies mutations in GNPTG gene as a cause of familial form of scleroderma-like disease. *Pediatr Rheumatol Online J.* 26 sept 2017;15(1):72.
29. Hudson M, Rojas-Villarraga A, Coral-Alvarado P, López-Guzmán S, Mantilla RD, Chalem P, et al. Polyautoimmunity and familial autoimmunity in systemic sclerosis. *Journal of Autoimmunity.* sept 2008;31(2):156-9.
30. Dubois EL, Chandon S, Friou GJ, Bischel M. Progressive systemic sclerosis (PSS) and localized scleroderma (morphéa) with positive LE cell test and unusual systemic manifestations compatible with systemic lupus erythematosus (SLE): presentation of 14 cases including one set of identical twins, one with scleroderma and the other with SLE. *Review of the literature. Medicine (Baltimore).* mai 1971;50(3):199-222.
31. Gray RG, Altman RD, Gray RG, Altman RD. Progressive systemic sclerosis in a family. *Arthritis & Rheumatism.* janv 1977;20(1):35-41.
32. Roberts-Thomson PJ, Walker JG, Lu TY -T, Esterman A, Hakendorf P, Smith MD, et al. Scleroderma in South Australia: further epidemiological observations supporting a stochastic explanation. *Internal Medicine Journal.* août 2006;36(8):489-97.
33. Englert H, Joyner J, Bade R, Thompson M, Morris D, Chambers P, et al. Systemic scleroderma: a spatiotemporal clustering. *Internal Medicine Journal.* avr 2005;35(4):228-33.
34. Kurteva EK, Boyadzhieva VV, Stoilov NR. Systemic sclerosis in mother and daughter with susceptible HLA haplotype and anti-topoisomerase I autoantibodies. *Rheumatol Int.* juin 2020;40(6):1001-9.
35. Spierings J, Ong VH, Denton CP. Three Cases of Systemic Sclerosis Within One Family With Different Antibodies and Clinical Features. *J Rheumatol.* mai 2022;49(5):544-6.
36. Englert H, Small-McMahon J, Chambers P, O'Connor H, Davis K, Manolios N, et al. Familial risk estimation in systemic sclerosis. *Australian and New Zealand Journal of Medicine.* févr 1999;29(1):36-41.
37. Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* juill 2003;48(7):1956-63.
38. Allanore Y, Dieude P, Boileau C. Genetic background of systemic sclerosis: autoimmune genes take centre stage. *Rheumatology.* 1 févr 2010;49(2):203-10.
39. Baghdassarian H, Blackstone SA, Clay OS, Philips R, Matthiasardottir B, Nehrebecky M, et al. Variant *STAT4* and Response to Ruxolitinib in an Autoinflammatory Syndrome. *N Engl J Med.* 15 juin 2023;388(24):2241-52.