



HAL
open science

Étude des anticorps anti-BICD2 dans la cohorte Aquitaine de sclérodermie systémique “ Vasculopathy, Inflammation and Systemic Sclerosis ” (VISS)

Claire Carcaud

► **To cite this version:**

Claire Carcaud. Étude des anticorps anti-BICD2 dans la cohorte Aquitaine de sclérodermie systémique “ Vasculopathy, Inflammation and Systemic Sclerosis ” (VISS). Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02066946

HAL Id: dumas-02066946

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02066946>

Submitted on 13 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2018

N°3055

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 2018

par Claire CARCAUD

Née le 23 Mars 1989 à Nantes (44)

Etude des anticorps anti-BICD2 dans la cohorte Aquitaine de sclérodémie systémique “Vasculopathy, Inflammation and Systemic Sclerosis” (VISS).

Directrice de thèse
Madame le Dr. Marie-Elise TRUCHETET

Jury

Monsieur le Professeur Joël CONSTANS	Président
Madame le Docteur Cécile CONTIN-BORDES	Juge
Monsieur le Professeur Julien SENESCHAL	Juge
Monsieur le Docteur Pierre DUFFAU	Juge
Monsieur le Docteur François-Xavier LAPEBIE	Rapporteur

REMERCIEMENTS

A mon président du jury

Monsieur le Professeur Joël Constans

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Service de médecine interne et vasculaire
CHU Saint-André Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour votre soutien et votre confiance depuis mon choix de la médecine vasculaire. Votre expérience et votre passion pour la médecine vasculaire, et notamment pour la sclérodermie, sont pour moi un modèle. C'est avec plaisir que je rejoindrai votre service prochainement. Veuillez trouver dans ce travail, toute ma reconnaissance et mon respect.

Aux membres du jury

Madame le Docteur Cécile Contin-Bordes

Maître de conférence des Universités
Praticien Hospitalier
Laboratoire d'Immunologie et Immunogénétique
CHU Pellegrin Bordeaux

Merci de ta confiance, de ta disponibilité et de tes précieux conseils tout au long de ce travail. Ton expertise en immunologie est un vrai privilège pour juger ce travail. Ce fut et ce sera toujours un plaisir de travailler avec toi.

Monsieur le Docteur Pierre Duffau

Maître de conférence des Universités
Praticien hospitalier
Service de médecine interne et d'immunologie clinique
CHU Saint-André Bordeaux

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Je suis ravie de réaliser mon dernier stage d'internat dans ton service et de manger tôt tous les midis (#PAF) ! Ton sens clinique, tes compétences en immunologie et en hématologie sont une immense source d'apprentissage.

Monsieur le Professeur Julien Seneschal

Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Service de Dermatologie
CHU Saint-André Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Votre expérience clinique et votre activité de recherche dans le domaine de la sclérodermie sont primordiales pour l'analyse de ce travail. Acceptez mes sincères remerciements.

A mon rapporteur de thèse et juge

Monsieur le Docteur François-Xavier Lapébie

Praticien hospitalier
Service de médecine vasculaire
CHU Rangueil Toulouse

Merci pour tes précieux conseils au cours de mon semestre toulousain, pour ta disponibilité, ton humour. Ta pédagogie, ta connaissance de la médecine interne et vasculaire, et ton savoir culinaire sur l'ail des ours, sont pour moi un modèle. Encore merci d'avoir accepté d'être le rapporteur et juge de cette thèse, et de faire le déplacement de Toulouse, malgré ton emploi du temps chargé.

A ma directrice de thèse

Madame le Docteur Marie-Elise Truchetet

Maître de conférence des Universités
Praticien hospitalier
Service de Rhumatologie
CHU Pellegrin Bordeaux

Merci de m'avoir fait confiance pour mener ce travail. Ton engagement dans la recherche sur la sclérodémie, au service des patients, est remarquable. J'ai été impressionnée par ta capacité d'organisatrice hors pair pour le congrès mondial de la sclérodémie et sa soirée de charité. Merci pour ta gentillesse, ton soutien, ta disponibilité et tes conseils. Ce sera toujours un plaisir de travailler avec toi.

Aux différentes équipes qui m'ont accueillie durant mon internat :

-la médecine interne de Périgueux : merci à Philippe Lataste, Dominique Jarnier et Nicolas de m'avoir guidée pour mes premiers pas d'interne, malgré les vendredis matins périgourdens difficiles... à mes cointernes Clemclem, Elise, Pauline, aux paraméd.

-la médecine interne et maladies infectieuses de Saint-André : merci au Pr Morlat, Pr Bonnet, à Marie-Anne, Amandine, Ludivine ; à mes cointernes Vaianu, Manon, Raoul pour ces soirées conviviales à dicter des courriers !

-la néphrologie de Bordeaux : merci au Pr Combe, au Dr Rigothier, à Florent, de m'avoir tout appris sur le iono U ; à mes cointernes de choc Pipine, Judbith, Vermomo pour ce semestre inoubliable, ces découvertes musicales autour de tablettes de Crunch, cette astreinte du 20/21 décembre 2014, aux infirmières, aux externes, à Gary pour sa bonne humeur.

-la gériatrie bayonnaise : merci à Franck pour son accueil et sa simplicité, à Laurent pour sa gentillesse, à mes cointernes de rêve Laure et Marie pour m'avoir fait découvrir les férias, pour nos pauses déj' au bord de la piscine de ma résidence sénior, les aprem thés glacés à surveiller les mamies démentes dans notre bureau, aux infirmières du service.

-la rhumatologie de Bordeaux : merci au Pr Schaeveerbeke, au Pr Richez, aux Dr Marie-Elise Truchetet, Dr Nicolas Poursac, Dr Nadia Mehzen, aux chef de clinique et assistantes Claire, Marion, Amandine pour leur pédagogie et leur bienveillance ; à mes cointernes Marc, François, Vincent, pour leur connerie et leur talent caché pour certain (dédicace à Adrien de Dunkerque), à Alice, Adeline, Fanny, Laëtitia, aux infirmières du service Marion, Pascale et les autres pour leur gentillesse.

-la médecine interne de Libourne : merci aux Dr Caubet et Dr Meunier ; à la SNCF pour ses grèves de TER ; à mes cointernes Marion et Michel. Merci également au Dr Barcat pour sa gentillesse, pour m'avoir fait découvrir la médecine vasculaire en m'accueillant en consultation, aux échos et au centre de cicatrisation, pour m'avoir encouragée à réaliser un inter-CHU à Toulouse.

-l'U18 : merci au Pr Joël Constans pour vos visites enrichissantes, à Sophie pour ta gentillesse et ton soutien ; à mes cointernes de médecine vasculaire pour ce semestre intelligent : Baudinet, Chocho, Hugo la marchande (ou le petit bonhomme vert), la Doublette, aux chefs Salaün et Maillet, à Alexis, à Yaya, aux inf Marion, Benji, Alex, Lola, Isa, Maxime...et tout le reste de l'équipe que j'ai hâte de retrouver prochainement.

-au service de réanimation de Saint-André : merci au Dr Olivier Guisset pour ta pédagogie, ta gentillesse et m'avoir encouragée à prendre des gardes de réa, au

Docteur Fabrice Camou pour m'avoir transmis ta passion de l'échographie, à Nahéma pour ta gentillesse, ton humour et tes précieux conseils, à Gaëlle pour ta pédagogie, ta gentillesse, ton soutien aux amateurs de semoule dessert du self et m'avoir fait rentrer à la Suite ! Merci à mes cointernes Jojo le kite-surfeur et Jerem le surfeur pour m'avoir appris les rudiments de la réa dans la bonne humeur, Camille pour ta bonne humeur et ta gentillesse, aux équipes de jour et de nuit, Emy, Tanguy, Pauline, Fanny, Laurent, Fabrice..., à Pascale pour tes cannelés, ta bienveillance et tes potins. C'est avec plaisir que je continue à réaliser des gardes dans ce service.

-au service de médecine vasculaire de Toulouse : merci au Pr Alessandra Bura-Rivière pour sa bienveillance, sa pédagogie, son engagement dans la cause féminine, au Dr Mokaddem, Dr Malloizel, à Arthur, aux assistants Morgane, Géraud, Maxime, Gabriel, Sarah, Ana, au chef Moine pour leur accueil, leur gentillesse et m'avoir encadrée pour mes premières écho. Merci à mes diaaaaaaaaaaables de cointernes Captain Corvet, Jammie, l'interne Deney (A+M^^), l'interne Verset, le Capacitaire Costanzo pour leur talent pour les photo-montages et leur passion pour la CAC. Merci à Nadine, aux infirmières, aides soignantes, kinés et secrétaires pour leur accueil chaleureux, qui m'ont fait garder le sourire malgré l'absence de chauffage, lumière et eau chaude dans ma chambre d'internat..

A ma famille

A mes parents, Anne-Marie et Moïse. Vous avez toujours été présents pour moi depuis toutes ces années et c'est grâce à vous que j'en suis arrivée là. Ma reconnaissance est infinie. Je vous aime.

A mes deux grands frères Thomas et Pierre pour leur soutien malgré la distance.

A ma grande tante Jeannette, pour ton éternel soutien, et tes cartes postales poétiques pleines de mots justes qui arrivent régulièrement dans la boîte aux lettres depuis toutes ces années. J'admire ta sagesse, ton savoir et ton ouverture d'esprit.

A tous mes oncles et tantes, cousins et cousines de Vendée de d'ailleurs, à Sonia.

A Guillaume, pour le bonheur que tu m'apportes au quotidien, pour ton soutien, ta tendresse et tes cours de catéchisme (^^).

A mes amis

A mes chacouettes d'amour Aurélie, Cécile, Cécile, Chloé pour cette amitié sans faille, nos fabuleux voyages, nos fous rires. Hâte de vivre de nouvelles aventures à vos côtés et bienvenue au petit nouveau Paul.

A toute la team « Perigord Hardcore » pour ce premier semestre que je n'oublierai jamais, en particulier :

A Rabia, Dame Barrite, et Foufou (et son énorme !), pour nos sorties filles qui font du bien, vous êtes des meufs en or.

A Grégoire, mon conseiller d'orientation, pour m'avoir guidée sur la voie du thrombus serpentin, m'avoir fait croire que la cicatrice au menton était tendance, et m'avoir soutenue quand j'étais au « bord du rouleau ».

A Clemclem pour avoir été mon premier cointerne, pour ta gentillesse et ton soutien.

A Dimitar pour ton énergie positive que tu propages autour de toi, ta générosité, tes pâtisseries maison, et la garde partagée d'El Pinço pendant 2 ans.

A Vaillant, pour ce raggaeton cubain endiablé et à Barrau pour cette ballade à cheval au galop.

A tous les autres périgourdins, Bubu, Flo Gino, Vovard, Adeline, Agathe, Anna, Papy...

Aux membres du clan « tata yoyo », Judith merci pour tes conseils, ton éducation cinématographique., nos fous rires, Hélène l'éboueuse merci pour ta bonne humeur, tes petites attentions, vous avez été des colocs parfaites ; à Nicouz la tarlouz, Gildasse, Claire C mon homonyme, Marion, Sophie, pour ces soirées toujours plus intelligentes les unes que les autres. Ci joint un lien pour signer la pétition concernant la suppression de la paëlla du mercredi au self de Saint-André : <https://chn.ge/2LGxiS2>.

Aux inclassables

A Burguide, pour ta joie de vivre, ton soutien et ta gentillesse.

A Agathe pour ce semestre de néphro puis ces 6 mois de coloc au top à refaire le monde dans notre résidence sénior. A Séverin, pour m'avoir recousu le menton et pour ta gentillesse infinie.

A Charlotte, pour ces vacances Majorquaises et l'initiation au kite surf.

A Maraph, pour accompagner Guigui au swing et prendre soin de Greg.

A Lisa pour cette année de coloc.

A Pauline H pour ton aide dans ce travail avec les aprem « inclusion » en immuno.

A mes cointernes de médecine interne, Manon, Hélène, Guillotin et Prevel.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
I. INTRODUCTION	11
II. GENERALITES SUR LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE	12
A. Définition.....	12
B. Epidémiologie	12
C. Physiopathologie.....	13
1. Vasculopathie : cellules endothéliales.....	16
2. Auto-immunité et inflammation : cellules immunitaires.....	17
3. Fibrose : fibroblastes	18
D. Manifestations cliniques et examens complémentaires	22
1. Manifestations cutanées.....	22
2. Manifestations vasculaires périphériques.....	23
3. Manifestations cardiaques.....	24
4. Manifestations pulmonaires	25
5. Manifestations rénales	25
6. Manifestations digestives	26
7. Manifestations ostéo-articulaires, tendineuses et musculaires	27
8. Autres manifestations	27
9. Maladies auto-immunes associées.....	28
E. Formes cliniques	30
F. Evolution et Pronostic	32
1. Evolution naturelle.....	32
2. Pronostic	34
G. Classification	36
H. Prise en charge	39

III. AUTO-IMMUNITE ET SCLERODERMIE SYSTEMIQUE	41
A. Généralités	41
B. Détection des anticorps anti-nucléaires	41
C. Anticorps détectés dans la sclérodemie systémique	42
D. Intérêt des auto-anticorps dans la sclérodemie	44
1. Intérêt diagnostique.....	44
2. Intérêt pronostique	45
3. Intérêt physiopathologique	56
E. Sclérodemie systémique séronégative	58
F. Généralités sur les anticorps anti-BICD2	59
1. Protéine BICD2	59
2. Anticorps anti-BICD2	59
IV. OBJECTIFS DE L'ETUDE	62
V. ARTICLE	63
VI. CONCLUSION	80
VII. BIBLIOGRAPHIE.....	81

LISTE DES ABREVIATIONS

ACR	American College of Rheumatology
ANCA	Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
ALBIA	Adressable laser bead immunoassays
BICD2	Bicaudal Homolog 2 protein
CENP-A	Protéine centromérique A
CCL2	Chemokine Ligand 2
CMV	Cytomégalovirus
CTGF	Connective Tissue Growth Factor
CVF	Capacité vitale forcée
DLCO	Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
DNASE1L3	Deoxyribonuclease I like 3
EFR	Epreuves fonctionnelles respiratoires
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ETT	Echographie trans-thoracique
EULAR	European League Against Rheumatism
Hep-2	Human epithelioma type 2
HLA	Human Leukocyte Antigen
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
ICAP	International consensus on ANA (Anti-nuclear antibody) Pattern
IFI	Immunofluorescence indirecte
IFR5	Interferon regulatory factor 5
IL	Interleukine
LIA	Line immunoassays
MEC	Matrice extra-cellulaire
NO	Monoxyde d'azote
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PNDS	Plan national de diagnostic et de soins
ScS	Sclérodermie systémique
STAT4	Signal transducer and activator of transcription 4
TGFβ	Transforming Growth Factor β
TNFS4	Tumor necrosis factor superfamily 4
VEDOSS	Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VISS	“Vasculopathy, Inflammation and Systemic Sclerosis”

I. INTRODUCTION

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie **auto-immune rare** dont le **pronostic peut être sombre**, avec peu de ressources thérapeutiques efficaces. Le diagnostic est souvent réalisé une fois les lésions organiques installées.

Le phénotype clinique et le pronostic sont très variables d'un patient à un autre, notamment en fonction de l'étendue de l'atteinte cutanée permettant de classer les patients en **3 grands phénotypes : ScS cutanée limitée, ScS cutanée diffuse et ScS limitée.**

La ScS est une maladie auto-immune avec détection **d'auto-anticorps dans plus de 95% des cas.** En **fonction du ou des anticorps détectés**, le **pronostic et la fréquence des différentes atteintes d'organe sont différents**, permettant de réaliser des sous-groupes de patients relativement homogènes. Actuellement de nombreuses études sur de nouveaux anticorps sont en cours afin de préciser ces sous-groupes.

Les enjeux sont :

- le **diagnostic précoce** de la maladie avant l'apparition des atteintes d'organe,
- le **pronostic de la mortalité et des complications possibles**, afin d'adapter la surveillance, et de proposer si nécessaire des traitements précoces et adaptés.

Ce travail étudie un nouvel auto-anticorps retrouvé dans la ScS :
l'anti-Bicaudal D2 protein (anti-BICD2).

II. GENERALITES SUR LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

A. Définition

La ScS est une **connectivite** caractérisée par **trois phénomènes pathologiques** : une **dérégulation de l'immunité innée et adaptative**, une **microangiopathie** et un développement de **fibrose** dans différents organes (1).

La ScS ne doit pas être confondue avec la sclérodermie localisée (Morphée ou sclérodermie linéaire) qui atteint uniquement la peau sans autre atteinte systémique et qui ne relève pas de la même prise en charge.

B. Epidémiologie

C'est une maladie **rare**. La prévalence varie de façon importante, en fonction de la zone géographique et des critères diagnostiques utilisés, **de 50 à 300 cas/million d'habitants**, et semble plus fréquente aux Etats-Unis et en Australie par rapport au Japon et à l'Europe (2,3). En France elle est estimée entre 132 et 158 cas/million d'habitants (4,5).

Il existe globalement une **prédominance féminine** avec un sexe-ratio femmes/hommes allant de 1/1 à 14/1, variable en fonction de la forme clinique, de l'âge et de la zone géographique. Le pic d'incidence se situe vers **l'âge de 50 ans** avec un début plus précoce chez les femmes et chez les sujets noirs (3), elle est plus rare aux âges extrêmes de la vie.

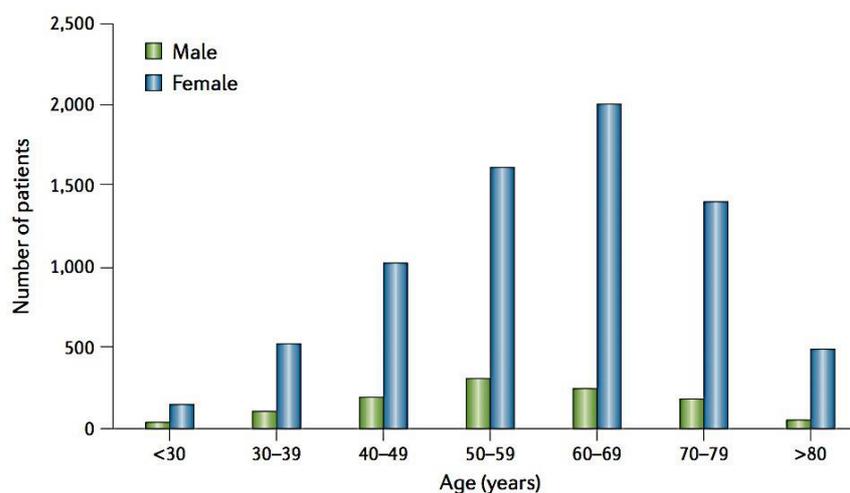


Figure 1 : Répartition en sexe et en âge de la cohorte EUSTAR (European League Against Rheumatism (EULAR) Scleroderma Trials and Research) en 2013, d'après Allanore et al. (1).

Certains facteurs favorisants exogènes sont décrits, notamment **l'exposition à la silice** qui entraîne un risque multiplié par 3 de développer la maladie chez les sujets de sexe masculin (6). La ScS est inscrite au tableau 25 des maladies professionnelles concernant les maladies dues à la silice. Une méta-analyse récente retrouve une association significative avec l'exposition à la silice, aux solvants, aux implants mammaires en silicone, aux résines epoxy, aux pesticides et aux fumées de soudage (7).

C. Physiopathologie

La ScS fait intervenir 3 éléments pathologiques principaux, en réponse à un probable **stimulus environnemental** sur un **terrain génétique prédisposé** : une **vasculopathie**, des **anomalies du système immunitaire** et une **fibrose anormale** des tissus (8).

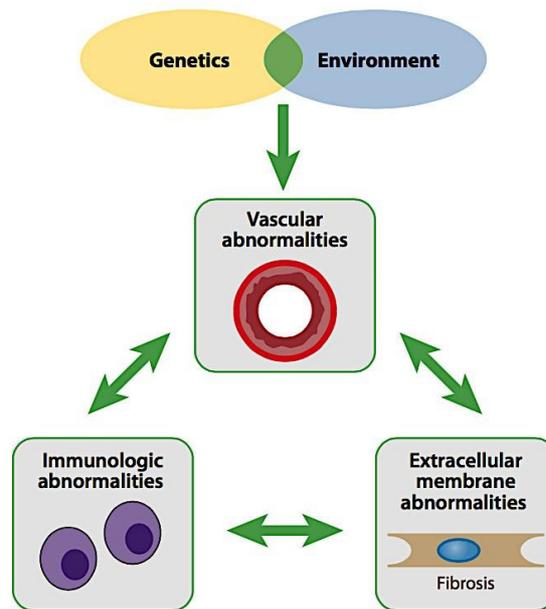


Figure 2 : Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la sclérodémie d’après Katsumoto et al. (8).

Le facteur déclenchant initial n’est pas connu. Plusieurs hypothèses sont émises : un stress oxydatif initial, une exposition à un toxique, un stimulus viral comme le Cytomegalovirus (CMV) avec réaction croisée contre un épitope présent sur les cellules endothéliales, une néoplasie, ou encore l’imputabilité d’anticorps anti-cellules endothéliales (8).

La ScS survient sur un **probable terrain génétique prédisposant** comme d’autres maladies auto-immunes. Des études du génome ont montré la présence de polymorphismes dans les gènes du complexe majeur d’histocompatibilité Human Leukocyte Antigen (HLA) de classe II (9) et dans d’autres gènes impliqués dans le système vasculaire, dans la régulation du système immunitaire, dans la synthèse et le remodelage du tissu conjonctif chez les patients sclérodermiques (8,10,11). Certains de ces polymorphismes sont également retrouvés dans d’autres maladies auto-immunes, comme les polymorphismes des gènes Deoxyribonuclease I like 3 (DNASE1L3) et Tumor necrosis factor superfamily 4 (TNFSF4) associés à la ScS et au lupus (12,13), ou les polymorphismes des gènes Signal transducer and activator of transcription 4

(STAT4) et Interferon regulatory factor 5 (IRF5) associés à la ScS, au lupus et au syndrome de Gougerot-Sjögren (14,15). Il existe également des associations entre certains polymorphismes et des phénotypes cliniques ou la présence de certains anticorps de la ScS, comme les polymorphismes des gènes STAT4 et IRF5 associés à une atteinte interstitielle pulmonaire (16), et les polymorphismes des gènes DNASE1L3 et TNFSF4 associées à la ScS avec anticorps anti-centromères (12,13).

Pathogenic Association	Gene	Study Type
Vascular	eNOS	Candidate gene
	ACE	Candidate gene
	ET-1	Candidate gene
	ETR-A/B	Candidate gene
Immune/inflammation	STAT4	Candidate gene/GWAS ^a
	IRF5	Candidate gene/GWAS ^a
	CD247	GWAS ^a
	TNIP1	GWAS ^a
	BLK	Candidate gene ^a
	TNFSF4	Candidate gene ^a
	BANK1	Candidate gene ^a
MIF	Candidate gene ^a	
Connective tissue	CTGF	Candidate gene
	Fibrillin-1	Candidate gene
	SPARC	Candidate gene

Abbreviations: BANK1, B cell scaffold protein with ankyrin repeats 1; BLK, B lymphocyte kinase; CD247, cluster of differentiation 247; ET-1, endothelin-1; IRF5, interferon regulatory factor 5; MIF, macrophage migration inhibitory factor; STAT4, signal transducer and activator of transcription 4; TNFSF4, tumor necrosis factor superfamily 4; TNIP1, TNFAIP3 (tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3) interacting protein 1.

^a The association of these genes has been replicated across more than 1 population study.

Tableau 1 : Les différents gènes candidats (hors HLA) associés à la sclérodémie systémique, d'après Stern et Denton (11).

1. Vasculopathie : cellules endothéliales

La manifestation clinique la **plus précoce** dans la ScS est le **phénomène de Raynaud**, pouvant survenir de nombreuses années avant les autres symptômes de la maladie et témoin d'un **vasospasme**. Le système vasculaire composé des **cellules endothéliales**, en particulier les **petits vaisseaux** (artérioles), semble donc être le premier organe touché par la maladie (1,2).

Les lésions vasculaires débutent par une **vasoperméabilité excessive** des cellules endothéliales avec infiltration périvasculaire par des cellules mononucléées, conduisant à une **inflammation périvasculaire** (8).

L'inflammation périvasculaire favorise des épisodes **d'ischémie/reperfusion**, pouvant être aggravés par l'exposition au froid ou des microtraumatismes.

Ces épisodes d'ischémie entraînent la libération de dérivés réactifs de l'oxygène provoquant des **lésions endothéliales**. Les lésions endothéliales entraînent :

- une **surexpression des molécules d'adhésion** avec recrutement et migration de cellules inflammatoires aggravant l'inflammation périvasculaire,

- une sécrétion de **facteurs vasoactifs** avec déséquilibre de la balance vasoconstriction/vasodilatation en faveur d'une **vasoconstriction** (sécrétion d'endothéline-1, diminution de la sécrétion de monoxyde d'azote (NO)),

- une libération de **facteurs prothrombotiques** (facteur de Willebrand, thrombospondine, thrombomoduline, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ...),

- une **activation plaquettaire** avec survenue de **microthrombi** dans la microcirculation,

- l'**exposition d'antigènes intra-cellulaires** aux cellules immunitaires pouvant conduire au développement d'auto-anticorps.

En réponse à ces lésions endothéliales, il existe un **défaut d'angiogénèse** avec surexpression de facteurs angiogéniques (comme le VEGF) mais aboutissant à une angiogénèse anarchique de mauvaise qualité, comme en témoigne les dystrophies capillaires observables à la capillaroscopie. Il existe également une diminution des

cellules progénitrices endothéliales. Tous ces phénomènes aboutissent à une **raréfaction capillaire** à un stade avancé de la sclérodermie (2,8).

2. Auto-immunité et inflammation : cellules immunitaires

Même si le rôle du système immunitaire dans le déclenchement de la maladie est discuté, les **phénomènes auto-immuns et inflammatoires interviennent tôt dans le développement de la maladie**, avec les lésions vasculaires, et avant le développement de la fibrose (17).

Les traitements immunosuppresseurs ont une efficacité modeste dans la sclérodermie en comparaison à d'autres pathologies auto-immunes, comme le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde. Cela suggère que les phénomènes auto-immuns et inflammatoires sont intriqués avec les phénomènes vasculaires et fibrosants, et ne sont pas uniquement leur cause (11).

La ScS implique différents acteurs de **l'immunité innée et adaptative** :

- Lymphocytes T

Chez les patients sclérodermiques, il existe une infiltration cutanée et une augmentation du taux circulant de **lymphocytes T CD4+ de profil T helper 2 (Th2), sécrétant les Interleukines (IL) IL-4, IL-5 et IL-13**. L'IL-13 et l'IL-4 induisent la production de Transforming Growth Factor β (TGF β) par les macrophages, conduisant au développement de la fibrose.

Il existe également une **augmentation des lymphocytes T helper 17 (Th17)** produisant de l'IL17, impliquée dans la pathogénie d'autres maladies auto-immunes.

Enfin les **lymphocytes T régulateurs** sont également majorés mais avec un **défaut d'activation**, diminuant ainsi leur rôle de contrôle de l'auto-immunité (8).

- Lymphocytes B

La présence **d'auto-anticorps** dans la ScS suggère un rôle des lymphocytes B dans la physiopathologie de la maladie (8). Leur cible étant des protéines majoritairement intra-nucléaires, un rôle pathogénique direct de ces anticorps est remis en cause. Récemment, d'autres auto-anticorps ayant des cibles extra-cellulaires ont été mis en évidence pouvant jouer un rôle dans le développement de la maladie (2) (détaillé plus loin dans le chapitre « Auto-immunité et sclérodermie »).

Il a été observé chez les patients sclérodermiques une **activation des lymphocytes B**. L'activation des cellules B entraîne une augmentation de la **production d'IL-6 et de TGF β** stimulant la **production de matrice extra-cellulaire** (MEC) (2,18).

- Immunité innée

L'immunité innée semble impliquée dans le développement de la fibrose, indépendamment des lymphocytes T et B.

Comme dans le lupus, certaines études ont mis en évidence une **surexpression de gènes codant pour l'interféron α et γ** (interféron type I) appelée la « **signature interféron** », surtout en présence d'anticorps anti-topoisomérase I, d'une forme cutanée diffuse et d'une atteinte pulmonaire fibrosante (8).

Les **macrophages** ont également un rôle important, ils infiltrent les tissus dans les phases précoces de la maladie. De phénotype M2, leur taux est corrélé à l'étendue de la fibrose cutanée et pulmonaire (19).

3. Fibrose : fibroblastes

La ScS est caractérisée par le développement d'une **fibrose tissulaire étendue** notamment au niveau de la peau, des poumons, du tube digestif, du cœur, des tendons et ligaments, conduisant à des dysfonctions d'organe.

Les **phénomènes de vasculopathie et d'auto-immunité précèdent l'apparition de la fibrose** (20).

La fibrose est le résultat d'une **dérégulation des mécanismes de cicatrisation physiologique en réponse à une agression tissulaire**. Il existe une augmentation du recrutement et de **l'activation des fibroblastes en myofibroblastes** conduisant à un **excès de production de protéines de la MEC**, notamment de collagène, via la sécrétion de **cytokines pro-fibrosantes** (8).

La **principale cytokine profibrosante** est le **TGF β** , sécrété par les fibroblastes, les myofibroblastes, les lymphocytes T, les monocytes, les macrophages et les plaquettes. Dans la ScS, il existe une **surexpression des récepteurs membranaires au TGF β** sur les fibroblastes. Le TGF β induit également l'expression d'autres cytokines et facteurs de croissance qui entraînent une synthèse de MEC et entretiennent l'activation des fibroblastes : **l'endothéline-1, le Platelet-derived Growth Factor (PDGF) et le Connective Tissue Growth Factor (CTGF)**.

Le taux sérique d'endothéline-1 est corrélé à la sévérité de la maladie et au développement de certaines complications dont l'hypertension artérielle pulmonaire, la fibrose pulmonaire, la crise rénale, avec surexpression des récepteurs à l'endothéline au niveau des tissus (11).

Le **PDGF** est sécrété par les plaquettes, macrophages, fibroblastes et myofibroblastes. Le **récepteur au PDGF est surexprimé** dans la peau des ScS et il existe des **anticorps circulants activateurs anti-PDGF récepteur** dans la ScS entraînant la production de dérivés réactifs de l'oxygène.

Des chémokines sont également impliquées dans la fibrose dont la **Chemokine Ligand 2 (CCL2)**, hypersécrétée par différentes cellules (fibroblastes, cellules endothéliales, cellules épithéliales, cellules musculaires lisses, cellules mononuclées). Le taux sérique de CCL2 est corrélé aux atteintes d'organe majeures dans la sclérodermie, notamment à l'atteinte fibrosante pulmonaire (8).

Toutes ces molécules sont des cibles potentielles de futurs traitements anti-fibrosants. Les antagonistes des récepteurs à l'endothéline-1 sont déjà utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et la prévention des récurrences d'ulcères digitaux.

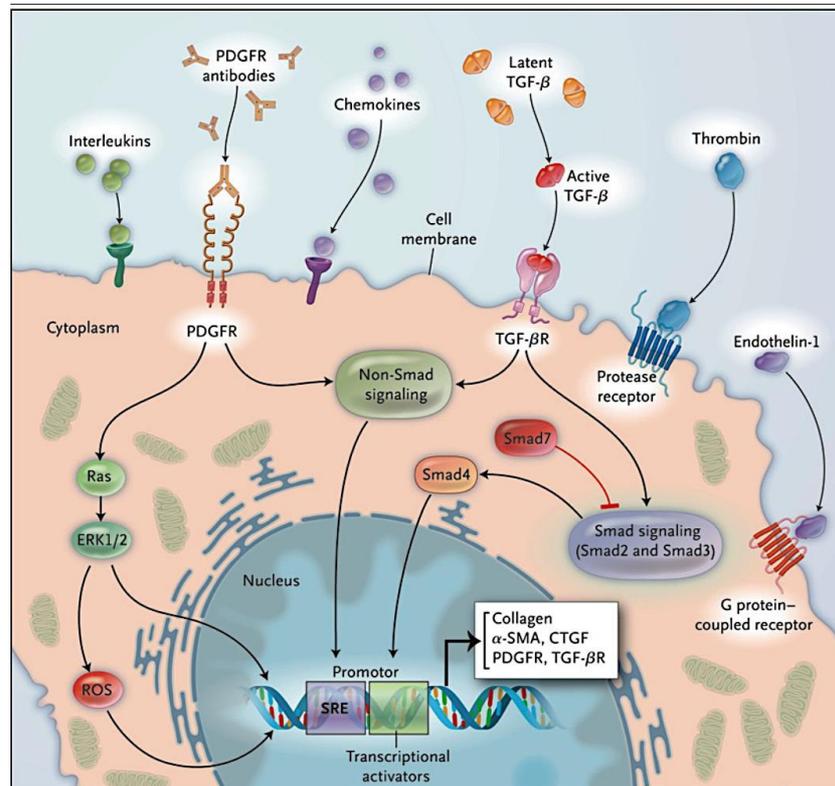


Figure 3 : Mécanismes d'activation du fibroblaste d'après Gabrielli et al. (2).

Les **dérivés réactifs de l'oxygène** jouent un rôle à tous les niveaux de la physiopathologie de la maladie. Produits suite à des épisodes répétés de vasoconstriction avec ischémie, ils induisent des **lésions directes des cellules endothéliales**, entraînant l'exposition et la fragmentation d'auto-antigènes intracellulaires, conduisant à une réponse auto-immune. Ils **stimulent la sécrétion de TGFβ et de PDGF** par les fibroblastes aboutissant à la **fibrose** (8).

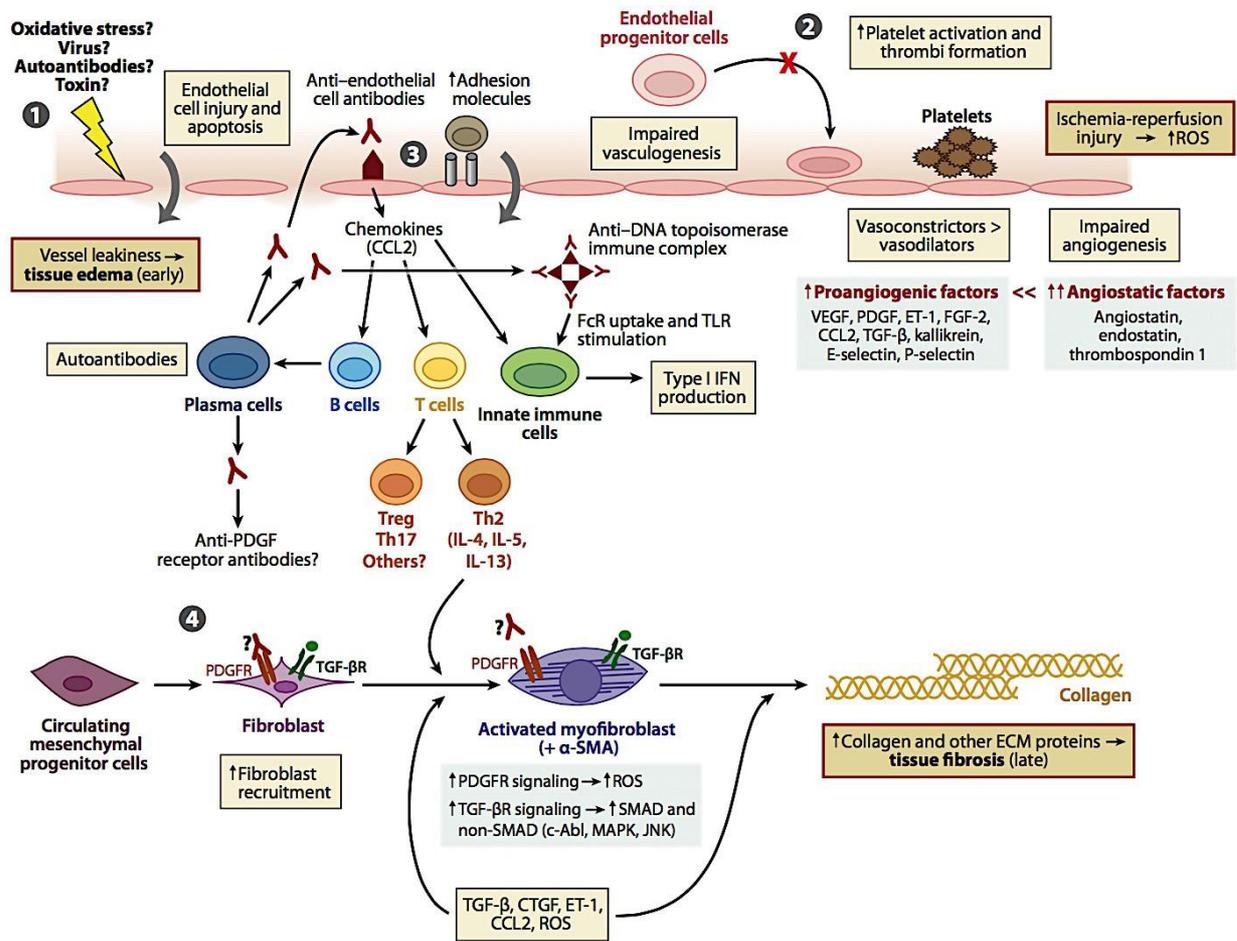


Figure 4: les différents mécanismes intervenant dans la physiopathologie de la sclérodémie d'après Katsumoto et al. (8).

D. Manifestations cliniques et examens complémentaires

La ScS est une maladie systémique pouvant toucher de nombreux organes.

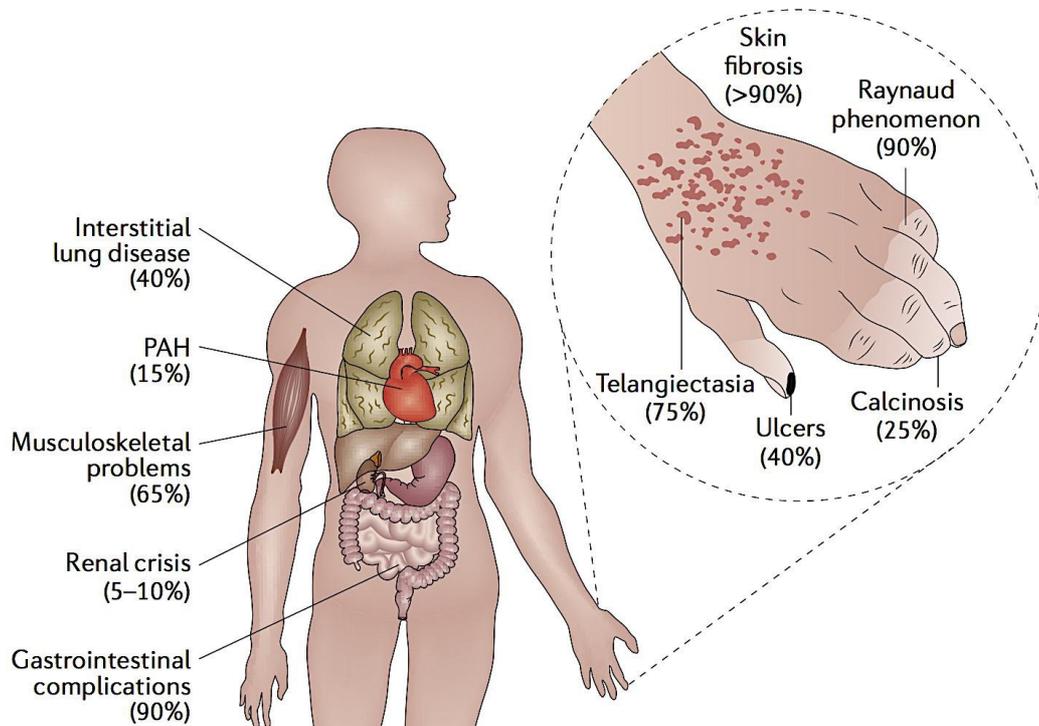


Figure 5 : les différentes manifestations cliniques de la sclérodémie systémique et leur fréquence respective d'après Allanore et al. (1).

PAH : Pulmonary arterial hypertension

1. Manifestations cutanées

La manifestation la plus caractéristique est la **sclérose cutanée**, appelée sclérodactylie au niveau des doigts, pouvant s'étendre sur l'ensemble des membres, le tronc, le visage. Le **score de Rodnan modifié** permet de quantifier la sclérose cutanée de 0 à 51 points en classant la sclérose de minime (= 1), modérée (= 2) ou importante (= 3) pour chaque territoire cutané. Ce score permet surtout un suivi de l'évolution de l'atteinte cutanée, surtout s'il est répété par le même opérateur. La sclérose peut

débuter par une phase inflammatoire oedémateuse avec **doigts boudinés**. Lorsque la sclérodactylie est sévère, il existe une rétraction des doigts appelée **contracture en flexion**. Sur le visage, la sclérose cutanée se manifeste par une **limitation de l'ouverture buccale**, des **plis radiés péribuccaux** et un **effacement des rides** de la partie supérieure donnant un visage amimique.

Sur le plan cutané, différents **troubles pigmentaires** sont également observés dont certains associés à une forme cutanée diffuse plus sévère avec complications vasculaires (21).

2. Manifestations vasculaires périphériques

Sur le plan vasculaire périphérique, le signe quasi-constant dans la ScS est le **phénomène de Raynaud secondaire** (de début tardif, aggravatif, touchant les pouces, survenant toute l'année y compris l'été). Il peut être sévère et se compliquer d'**ulcérations digitales pulpaire**s douloureuses, laissant des cicatrices déprimées en cupule appelées des « pitting scars ». Des dilatations capillaires et microhémorragies au niveau du pourtour unguéal peuvent être visibles à l'œil nu. Des **télangiectasies** sont souvent observées notamment au niveau de la paume des mains et du visage.

L'examen complémentaire utile au diagnostic est :

- **la capillaroscopie péri-unguéal**e : avec la recherche d'un « **paysage sclérodermique** » caractérisé par la présence de mégacapillaires, d'une diminution de la densité capillaire voire de zones avasculaires, de microhémorragies, d'une désorganisation architecturale, d'une néoangiogénèse avec capillaires ramifiés.

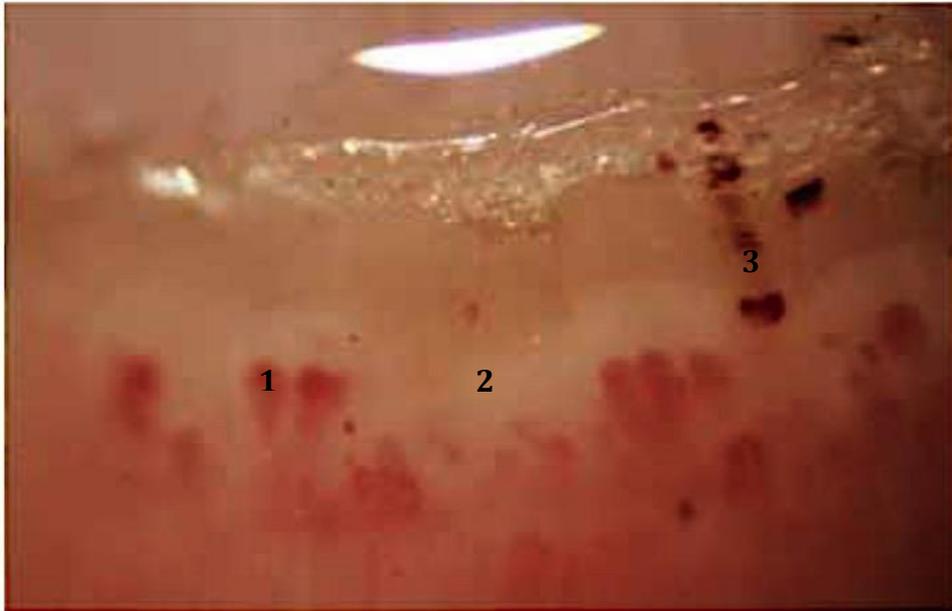


Figure 6 : Paysage sclérodermique avec mégacapillaires (1), zone avasculaire (2), micro hémorragies (3), d'après l'Atlas de capillaroscopie, Elsevier Masson, 2012.

3. Manifestations cardiaques

Sur le plan cardiaque, la principale complication est la survenue d'une **hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)** pouvant survenir de façon tardive dans l'évolution de la maladie, plus fréquente dans les formes cutanées limitées. Elle peut se manifester par une asthénie, une fatigabilité à l'effort, des palpitations, une dyspnée d'effort d'aggravation progressive, des signes d'insuffisance cardiaque droite, des douleurs thoraciques voire des lipothymies ou syncopes, une hémoptysie. Un souffle d'insuffisance tricuspидienne et un éclat du B2 au foyer pulmonaire peuvent être retrouvés à l'auscultation cardiaque.

Une **myocardiopathie spécifique** avec signes d'insuffisance cardiaque ou troubles du rythme et/ou de la conduction, souvent sous-diagnostiquée, et une **péricardite** peuvent également survenir.

Les examens complémentaires utiles au diagnostic sont :

- **l'ECG** : recherche de troubles du rythme et/ou de la conduction,
- **la biologie** : troponine, peptides natriurétiques (BNP ou NT-pro BNP),
- **l'échographie trans-thoracique (ETT)** : recherche de signes d'HTAP (vitesse de fuite tricuspидienne > 2,8m/sec, dilatation des cavités droites,

raccourcissement du temps d'accélération pulmonaire), d'une dysfonction cardiaque droite ou gauche, d'une péricardite,

- **les Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) avec mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO)** : baisse de la DLCO avec rapport capacité vitale forcée (CVF)/DLCO augmenté,
- **le cathétérisme cardiaque droit** : pour confirmer le caractère pré-capillaire de l'hypertension pulmonaire,
- **l'IRM myocardique** : en cas de suspicion d'atteinte myocardique.

4. Manifestations pulmonaires

Sur le plan pulmonaire, la principale complication est une **pneumopathie interstitielle diffuse**, plus fréquente dans les formes cutanées diffuses, pouvant se traduire par une dyspnée, une toux sèche, des crépitations secs des bases à l'auscultation, et se compliquer d'une insuffisance respiratoire chronique et d'une hypertension pulmonaire du groupe 3.

Les examens complémentaires utiles au diagnostic sont :

- **la radiographie pulmonaire** : recherche d'un syndrome interstitiel,
- **les EFR avec mesures des volumes pulmonaires et de la DLCO** : recherche d'un syndrome restrictif pulmonaire et d'une altération de la DLCO,
- **la tomодensitométrie thoracique coupes fines** : recherche d'une atteinte interstitielle pulmonaire.

5. Manifestations rénales

Sur le plan rénal, la **crise rénale sclérodermique** est une microangiopathie thrombotique de mauvais pronostic (dialyse), plus fréquente dans les formes cutanées diffuses. La survenue d'une hypertension artérielle, ou d'une protéinurie, doit faire évoquer le diagnostic et débiter rapidement un traitement adapté.

Les examens complémentaires utiles au diagnostic sont :

- **la bandelette urinaire** : recherche de protéinurie, d'hématurie,
- **la biologie** : urée, créatinine pour la recherche d'une insuffisance rénale aiguë, NFS plaquettes, réticulocytes, LDH, haptoglobine, bilirubine, schizocytes pour rechercher des signes d'hémolyse mécanique, protéinurie, ECBU pour rechercher une leucocyturie et une hématurie,
- **la biopsie rénale** : en cas de forme atypique et après contrôle de la tension artérielle.

6. Manifestations digestives

Sur le plan digestif, les manifestations sont quasi-constantes mais parfois sous-attribuées à la sclérodermie. Au niveau digestif haut, **un reflux gastro-oesophagien** par **atonie oesophagienne** parfois sévère, est très fréquent pouvant se compliquer d'oesophagite, de sténose peptique, d'endobrachyoesophage. Une gastroparésie peut se manifester par une dyspepsie, une anorexie. Des hémorragies digestives secondaires à des dilatations capillaires gastriques appelées « **estomac pastèque** » ou gastrite antrale télangiectasique peuvent survenir.

Au niveau digestif bas, la fibrose tissulaire peut provoquer des troubles de la motricité intestinale avec **troubles du transit** fréquents, voire **une pseudo-occlusion intestinale chronique, une pullulation microbienne et une malabsorption**. L'atteinte digestive basse de la ScS est sous-évaluée alors qu'elle est régulièrement la cause du mauvais pronostic de la forme cutanée diffuse. Des troubles vésico-sphinctériens avec **incontinence anale et urinaire** sont également fréquents et sous-diagnostiqués.

Les examens complémentaires utiles au diagnostic sont :

- **la manométrie oesophagienne** : mise en évidence de troubles de la contractilité oesophagienne,
- **la fibroscopie oeso-gastro-duodénale** : mise en évidence d'une oesophagite, sténose peptique, d'un endobrachyoesophage, d'une gastrite antrale télangiectasique,

- **le temps de transit du grêle** : en cas de troubles du transit,
- **le test respiratoire au glucose** : pour rechercher une pullulation microbienne,
- **le scanner abdominal** : en cas de syndrome occlusif,
- **la manométrie ano-rectale** : en cas d'incontinence anale.

7. Manifestations ostéo-articulaires, tendineuses et musculaires

Sur le plan **ostéo-articulaire et musculaire**, une **myosite inflammatoire** peut survenir soit en lien avec la ScS, soit dans un contexte de syndrome de chevauchement avec une polymyosite ou dermatomyosite. Des **arthralgies inflammatoires, synovites et ténosynovites** sont également décrites. Un **crissement tendineux** (ou friction tendineuse) peut être perceptible à la palpation des tendons, à un stade précoce de l'évolution, signe de sévérité clinique et associé aux formes cutanées diffuses. Une atteinte osseuse avec érosion distale des phalanges, appelée **acro-ostéolyse**, peut également être observée.

Les examens complémentaires utiles au diagnostic sont :

- **la biologie** : créatine phosphokinase (CPK), myoglobine pour mettre en évidence la rhabdomyolyse,
- **la radiographie osseuse** : recherche d'acro-ostéolyse, de signes de synovite,
- **l'échographie articulaire ou tendineuse** : mise en évidence de synovites et ténosynovites,
- **l'IRM musculaire et la biopsie musculaire** en cas de suspicion de myosite.

8. Autres manifestations

Des **calcinoses sous-cutanées** peuvent apparaître au niveau des mains et des membres, et se compliquer d'ulcérations et d'infections.

L'examen complémentaire utile au diagnostic est :

- **la radiographie des mains** : pour rechercher des calcinoses sous-cutanées radio-opaques.

9. Maladies auto-immunes associées

La ScS peut être associée à **d'autres maladies-auto-immunes** dont les plus fréquentes sont le syndrome de **Gougerot-Sjögren, la thyroïdite d'Hashimoto, la cirrhose biliaire primitive, la polyarthrite rhumatoïde.**

L'examen clinique initial doit rechercher des signes d'appels pour une de ces maladies, et un bilan biologique initial doit être réalisé avec au moins un bilan hépatique et une TSH. Ce bilan peut être complété en fonction d'éventuels signes d'appels cliniques.

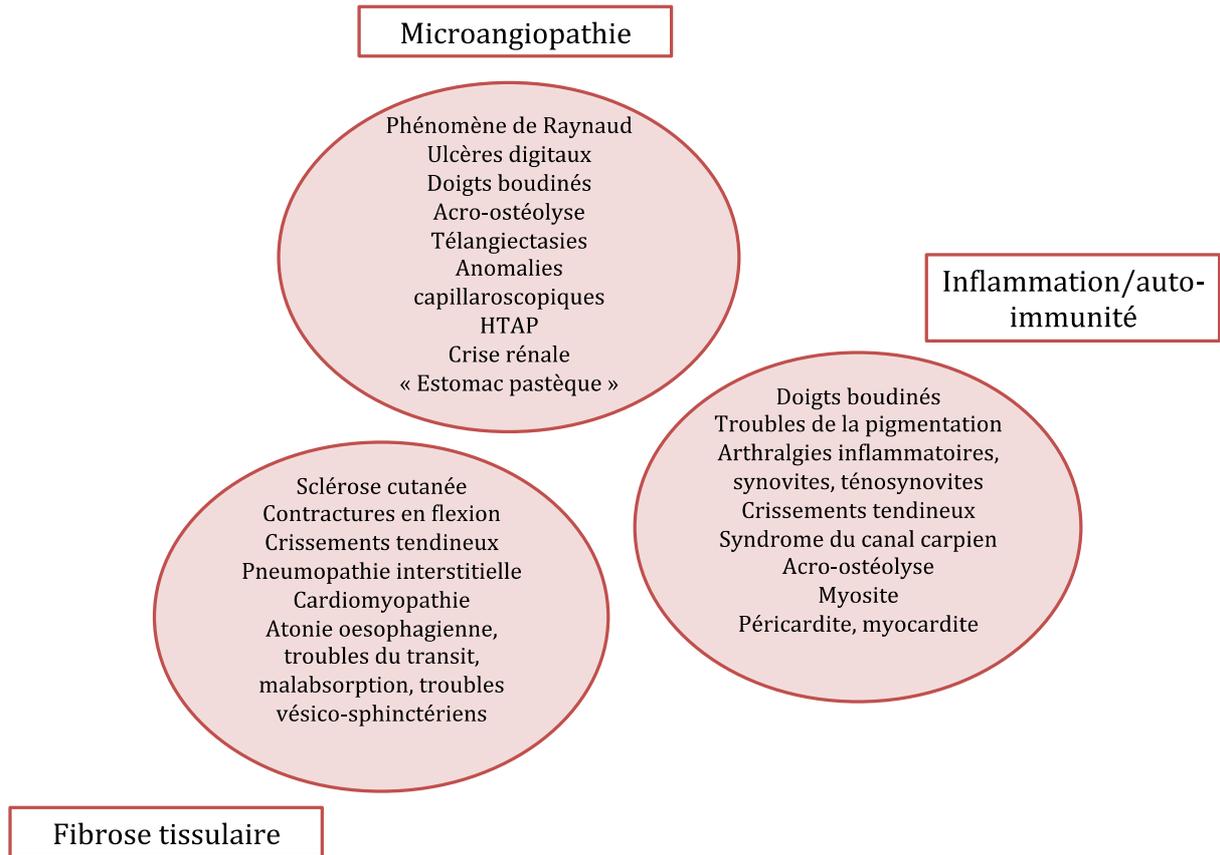


Figure 7 : Les différentes manifestations de la sclérodémie systémique en fonction du mécanisme physiopathologique.

HTAP : *Hypertension artérielle pulmonaire*

On peut regrouper les différentes manifestations cliniques de la ScS en fonction de leur mécanisme physiopathologique : liées à l'atteinte vasculaire, à l'inflammation ou à la fibrose tissulaire. Certaines manifestations comme les calcinoses sous-cutanées ou l'acro-ostéolyse distale sont de mécanismes peu connus, probablement mixtes.

E. Formes cliniques

Il existe **trois principales formes cliniques** de ScS : la sclérodermie systémique **cutanée limitée**, la sclérodermie systémique **cutanée diffuse** et la sclérodermie systémique **limitée** (2,17,22).

La forme cutanée limitée est caractérisée par

- une sclérose cutanée limitée aux mains et avant-bras jusqu'aux coudes, pieds et jambes jusqu'aux genoux, et au visage,
- un phénomène de Raynaud précédant de plusieurs années le début des autres symptômes,
- une évolution lente avec HTAP fréquente mais tardive,
- la présence d'anticorps anti-centromère dans 50 à 90 % des cas,
- des anomalies capillaroscopiques avec prédominance de mégacapillaires sans zone avasculaire.

La forme cutanée diffuse est caractérisée par

- une sclérose cutanée rapidement évolutive et sévère dépassant les coudes et les genoux avec atteinte des racines des membres et du tronc,
- un phénomène de Raynaud précédant de moins d'un an le début des autres symptômes,
- des complications d'organe sévères et précoces (atteinte pulmonaire interstitielle, atteinte digestive sévère, crise rénale, atteinte myocardique),
- la présence d'anticorps anti-topoisomérase I dans environ 40% des cas, l'absence d'anti-centromères,
- des anomalies capillaroscopiques avec zones avasculaires.

La forme limitée est caractérisée par

- un phénomène de Raynaud
- la présence d'anticorps spécifiques de la sclérodermie
- des anomalies capillaroscopiques
- l'absence de sclérose cutanée

Sclérodermie

limitée

cutanée limitée

cutanée diffuse

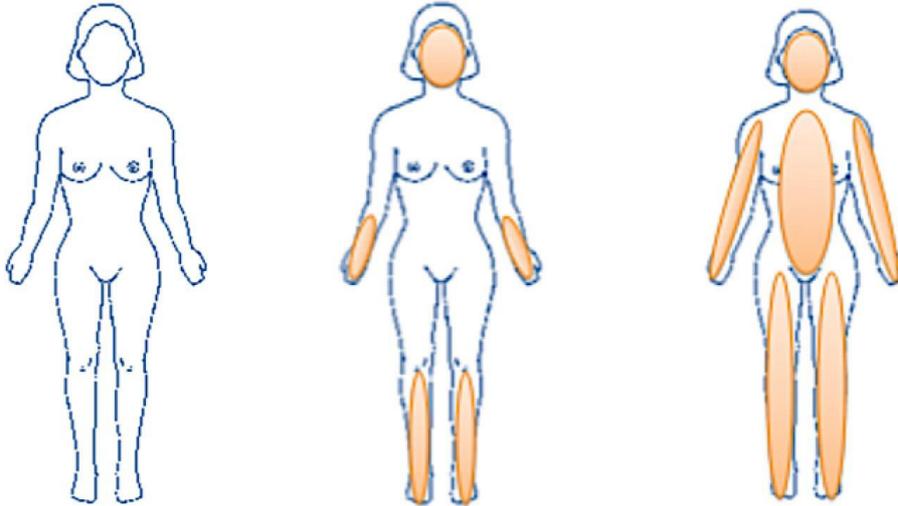


Figure 8 : atteinte cutanée des différentes formes cliniques de sclérodermie systémique.

Quand la ScS est associée à des signes d'autres maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique, Gougerot-Sjögren, dermato-myosite...), on parle de **forme de chevauchement**.

F. Evolution et Pronostic

1. Evolution naturelle

La chronologie de survenue des complications et le type de complication diffèrent en fonction des formes cliniques.

Dans la forme **cutanée diffuse précoce**, l'**atteinte cutanée est sévère et rapidement évolutive** du distal vers le proximal. Elle est souvent précédée de prodromes à type d'asthénie, oedèmes des membres, doigts boudinés, polyarthralgies inflammatoires voire polyarthrite, et d'un **phénomène de Raynaud qui précède de peu le début de la sclérose cutanée**. Les **complications viscérales** (pulmonaires, cardiaques, digestives, rénales) sont souvent **sévères** et surviennent majoritairement **pendant les 3 premières années d'évolution**.

On parle ensuite de **forme cutanée diffuse tardive** avec une **sclérose cutanée qui a parfois tendance à diminuer** spontanément. Lors de cette phase, les symptômes sont en rapport avec les séquelles fonctionnelles, et avec des manifestations articulaires, digestives, ulcérations digitales, calcinoses. De nouvelles atteintes d'organe sont plus rares mais une deuxième poussée pulmonaire ou cardiaque est toujours possible et le suivi doit être maintenu de façon annuelle.

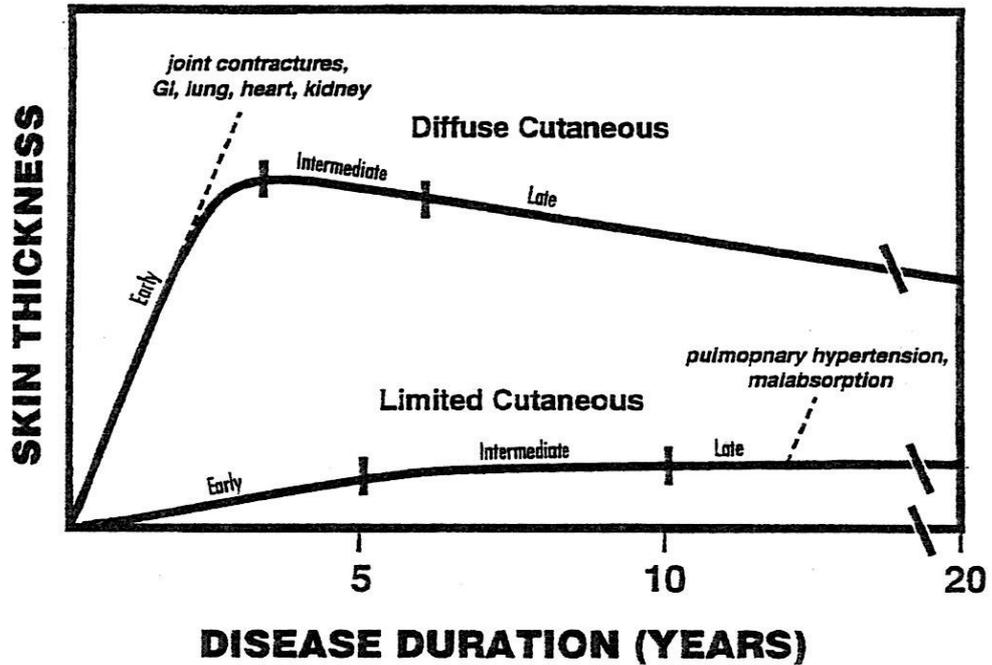


Figure 9 : Evolution naturelle de la sclérodermie systémique en fonction de l'atteinte cutanée, d'après Medsger (23).

GI : gastro-intestinal

La forme **cutanée limitée précoce** est caractérisée par un **phénomène de Raynaud**, qui **précède de plusieurs années voire dizaines d'années la sclérose cutanée** et les autres atteintes d'organe. Les atteintes pulmonaires interstitielles, myocardiques et rénales sont plus rares en comparaison à la forme diffuse.

Lors de la forme **cutanée limitée tardive**, la sclérose cutanée est stable. Les principales complications sont la survenue d'une **hypertension artérielle pulmonaire tardive**, d'atteintes gastro-intestinales parfois sévères, et la survenue d'ulcères digitaux (23).

2. Pronostic

La ScS est responsable d'une **réduction significative de la survie** avec un **ratio de mortalité standardisé de 3.5**, stable depuis environ 40 ans, et un sur-risque de mortalité chez les femmes et dans les formes diffuses. Dans une étude américaine, la survie à 10 ans est de 55,1 % et de 26,8 % à 20 ans (24). Le pronostic vital dépend essentiellement de la présence d'atteintes viscérales.

Les causes de mortalité ont évolué depuis les 40 dernières années, notamment avec le traitement de la crise rénale par les traitements inhibiteurs de l'enzyme de conversion, qui ont permis une amélioration importante du pronostic vital de cette complication (25).

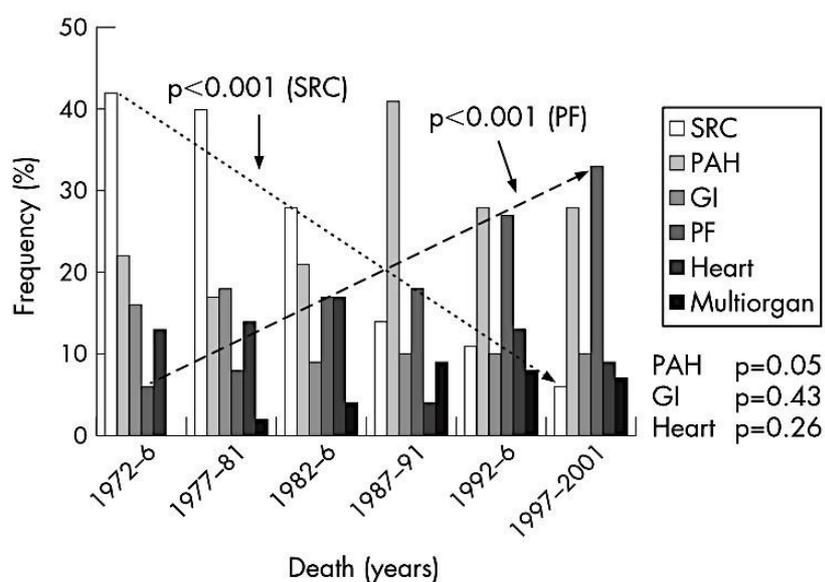


Figure 10 : Evolution des causes de décès liés à la sclérodémie systémique entre 1972 et 2001, d'après Steen et Medsger (25).

SRC : Scleroderma renal crisis; *PAH* : Pulmonary arterial hypertension; *GI* : Gastro-intestinal; *PF* : Pulmonary fibrosis.

Actuellement, les trois principales causes de mortalité en lien avec la ScS sont **l'atteinte interstitielle pulmonaire, l'HTAP et la myocardiopathie**, tandis que les trois principales causes de mortalité non liées à la sclérodermie sont les **néoplasies, les infections et l'athérosclérose** (26,27).

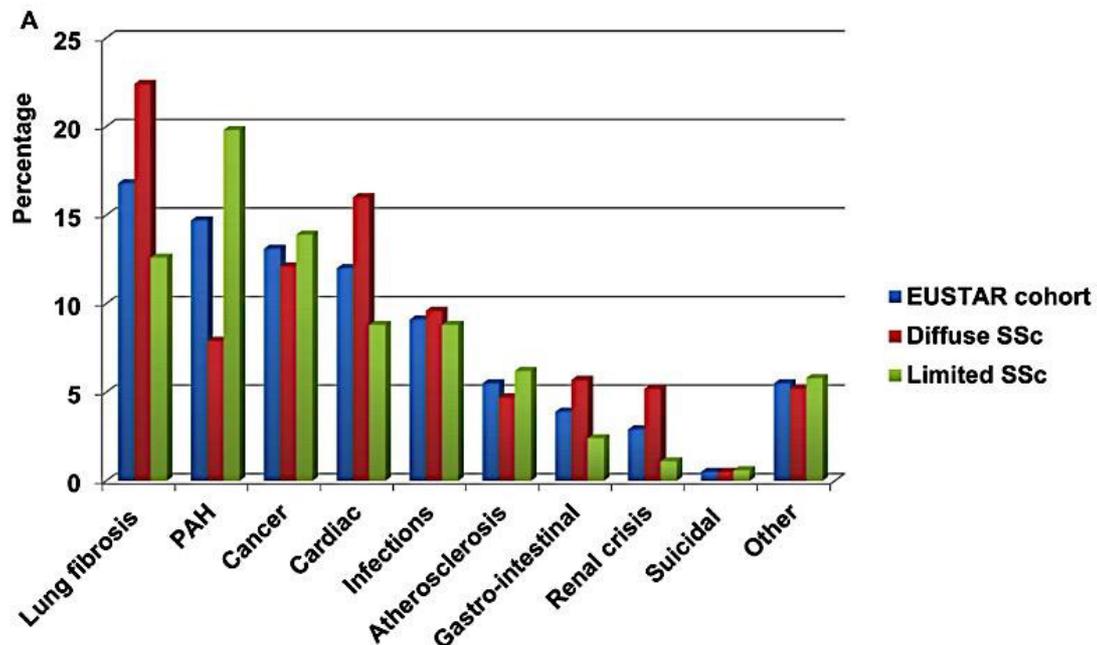


Figure 11 : Causes de mortalité et leur fréquence dans la cohorte EUSTAR (European League Against Rheumatism (EULAR) Scleroderma Trials and Research) de 2000 à 2011, d'après Elhai et al.(26).

PAH : Pulmonary arterial hypertension

G. Classification

Les premiers critères de classification de la ScS ont été établis en **1980 par l'American College of Rheumatology (ACR)** (28).

Cette première classification **purement clinique** a été réalisée à partir de patients avec une sclérodémie installée, évoluant depuis plusieurs années, avec une **faible sensibilité pour les sclérodémies précoces et les formes cutanées limitées** (29,30).

Critère majeur	Sclérose cutanée proximale
Critères mineurs	Sclérodactylie Cicatrice déprimée ou perte de substance de la pulpe digitale Fibrose des deux bases pulmonaires
<i>1 critère majeur ou 2 critères mineurs définissent la sclérodémie systémique avec une sensibilité de 97 %</i>	

Tableau 2 : critères de classification ACR 1980.

Suite à cette classification, de nouvelles données ont été découvertes sur la ScS, notamment sur les paysages capillaroscopiques et les auto-anticorps associés à la ScS.

En 1988, de nouveaux critères de classification sont élaborés par **LeRoy et al.** incluant des **données cliniques, biologiques** (anticorps anti-centromères et anti-topoisomérase I) **et capillaroscopiques**. Cette classification décrit les caractéristiques respectives des deux formes de ScS : cutanée limitée et cutanée diffuse (31).

En 2001, LeRoy et Medsger proposent des critères de classification définissant la ScS "**précoce**" ou limitée ou sine scleroderma avec une **amélioration de la sensibilité** en comparaison aux anciens critères de l'ACR en 1980. Ces critères incluent le **phénomène de Raynaud**, associé soit à des **anomalies capillaroscopiques** caractéristiques, soit à la présence **d'anticorps spécifiques, en l'absence d'atteinte cutanée fibrosante** (32).

Phénomène de Raynaud objectif et Anomalies capillaroscopiques ou Auto-anticorps spécifiques	Phénomène de Raynaud subjectif et Anomalies capillaroscopiques et Auto-anticorps spécifiques
--	---

Tableau 3 : critères de classification de la sclérodermie systémique limitée d'après LeRoy et Medsger en 2001 (32).

Sur le même principe, l'ACR propose en **2011** des critères de diagnostic très précoce de la ScS "**Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis**" (**VEDOSS**), sur la base d'un consensus d'experts par la méthode Delphi. Ces critères comprennent les **doigts boudinés**, en plus des critères de Leroy et Medsger de 2001 (phénomène de Raynaud, anticorps spécifiques, anomalies typiques capillaroscopiques), et permettent de retenir le diagnostic très précoce de sclérodermie en présence d'au moins deux critères sur quatre (33).

Les critères diagnostiques les plus récents ont été publiés en **2013**, par l'ACR/European League Against Rheumatism (**EULAR**), avec une **sensibilité de 91% et une spécificité de 92%**. Ces critères incluent des données cliniques, capillaroscopiques et biologiques (auto-anticorps) avec attribution de points différents pour chaque item. Un score supérieur ou égal à 9 permet de définir la ScS (30). Ils sont surtout utilisés dans les études cliniques comme critères d'inclusion pour homogénéiser les groupes de patients.

Items	Sous-items	Score
Épaississement cutané des doigts des 2 mains jusqu'en proximal des articulations MCP	-	9
Épaississement cutané des doigts (compter le score le plus élevé des 2)	doigts boudinés	2
	épaississement cutané en distal des articulations MCP mais proximal des articulations IPP	4
Lésions des extrémités digitales (compter le score le plus élevé des 2)	ulcération digitale	2
	cicatrice déprimée digitale	3
Télangiectasies	-	2
Anomalies capillaroscopiques	-	2
HTAP et/ou atteinte interstitielle pulmonaire (score maximal = 2)	HTAP	2
	atteinte interstitielle pulmonaire	2
Phénomènes de Raynaud	-	3
Auto-anticorps spécifiques (score maximal = 3)	anti-centromères	3
	anti-topoisomérase I	
	anti-ARN-polymérase III	
Un score supérieur ou égal à 9 définit la sclérodermie systémique		
<i>HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; MCP : métacarpo-phalangiennes ; IPP : inter-phalangiennes proximales</i>		

Tableau 4 : critères de classification de la sclérodermie systémique d'après l'ACR/EULAR 2013 (30).

H. Prise en charge

La prise en charge de la ScS repose sur un **dépistage systématique et répété** des éventuelles complications viscérales, par un examen clinique et des examens complémentaires. La surveillance clinique et para-clinique doit être **au minimum annuelle, plus rapprochée en cas de complications d'organe, de diagnostic récent de ScS, notamment pour les formes diffuses lors des 3 premières années d'évolution**. La surveillance doit être poursuivie même en l'absence d'anomalie, afin de ne pas méconnaître l'apparition tardive d'une HTAP, notamment dans les formes cutanées limitées.

Un traitement précoce des complications permet d'améliorer la survie des patients. Le traitement est adapté en fonction des symptômes et des atteintes d'organe.

Les différents traitements ne seront pas détaillés dans cette thèse. La figure ci-dessous extraite du **Plan National de Diagnostic et de Soins (PNDS) 2017** résume les principes de prise en charge des différentes atteintes viscérales.

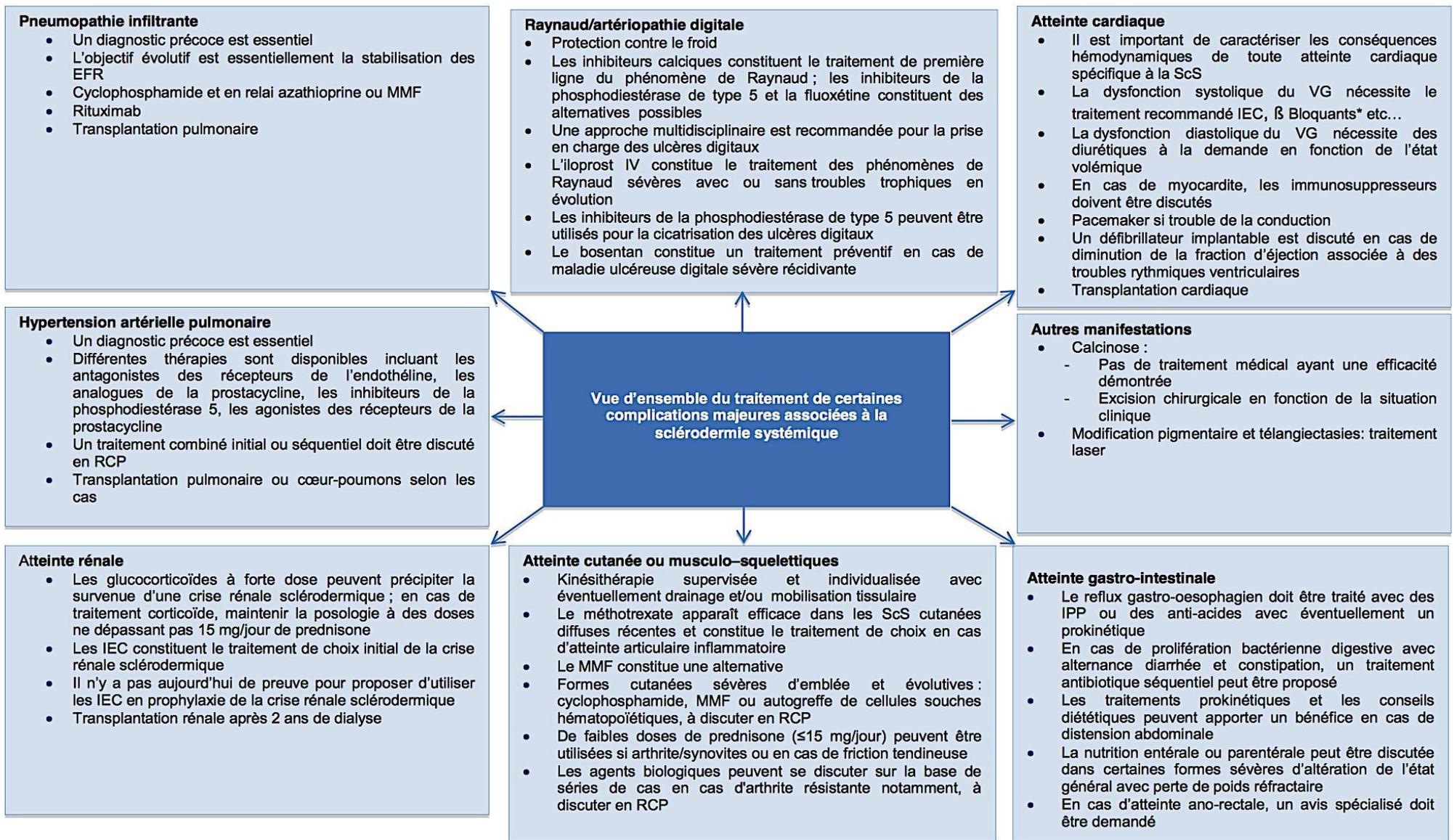


Figure 12 : Principes de prise en charge des différentes atteintes d'organe de la sclérodermie systémique, d'après le PNDS 2017 (34).

III. AUTO-IMMUNITE ET SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

A. Généralités

Des auto-anticorps sont retrouvés **dans plus de 95% des cas** de ScS (35). Ils sont principalement dirigés **contre des antigènes du noyau** (anticorps anti-nucléaires), mais d'autres anticorps ciblant des protéines cytoplasmiques et extra-cellulaires sont décrits, dont certains pourraient être impliqués dans la physiopathologie de la maladie.

B. Détection des anticorps anti-nucléaires

La détection des anticorps anti-nucléaires se fait en plusieurs étapes :

- un **premier dépistage par immunofluorescence indirecte** (IFI) sur cellules Human epithelioma type 2 (Hep-2), positif si le titre est supérieur ou égal à 1/160.

Différents **aspects de fluorescence** sont mis en évidence à l'IFI pouvant orienter sur le type d'anticorps (nucléaire moucheté, nucléolaire), et guider le choix des différents tests d'identification à utiliser, sans remplacer le test d'identification. Une nomenclature internationale des différents profils de fluorescence est disponible : International consensus on ANA Pattern (ICAP)(36). Les seuls anticorps identifiables directement par l'IFI sont les anticorps anti-centromères avec une fluorescence caractéristique constituée de 30 à 40 grains réguliers sur les noyaux des cellules en interphase, s'alignant le long du fuseau de mitose en phase mitotique. Un test complémentaire d'identification est quand même nécessaire pour les anti-centromères, pour typer la spécificité anti-centromère A ou B.

La négativité de l'IFI n'élimine pas la présence de certains anticorps qu'il faudra rechercher spécifiquement en cas de forte suspicion clinique (exemples : anti-ARN polymérase III, anti-SSA...).

-un **test d'identification** pour typer la cible antigénique parmi différentes techniques de détection : enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), immunoblot, immunodiffusion double, immunodot, immunoprécipitation, Adressable laser bead immunoassays (ALBIA), Line immunoassays (LIA), antigen microarrays.

Avec le développement de méthodes de détection multiple simultanée, la présence d'un seul anticorps spécifique chez un patient sclérodermique est devenue de plus en plus rare (37).

C. **Anticorps détectés dans la sclérodermie systémique**

Trois grands types d'anticorps sont détectés dans la ScS :

- des **anticorps spécifiques de la sclérodermie**, dirigés contre des antigènes nucléaires, le plus souvent **mutuellement exclusifs** :

anti-centromères, anti-topoisomérase 1 ou anti-Scl70, anti-ARN polymérase III, anti-fibrillarine (anti-U3RNP), anti-Th/To, anti-U11/U12RNP (anti-RNPC-3), anti-RuvBL1/2 ;

- des **anticorps associés à la sclérodermie**, également dirigés contre des antigènes nucléaires, pouvant être présents dans d'autres maladies systémiques auto-immunes :

anti-Ku, anti-Pm/Scl, anti-U1RNP, anti-SSA/Ro52 (anti-TRIM21), anti-SSA/Ro60, anti-SSB, anti-nucleophosmin (anti-B23), anti-NOR90 (anti- hUBF), anti-Sm, anti-phospholipides, anti-nucléosome ;

- des **anticorps « fonctionnels » ou pathologiques pouvant jouer un rôle dans la physiopathologie**, ayant des cibles extra-cellulaires :

anti-PDGF récepteur, anti-cellules endothéliales, anti-fibroblastes, anti-endothelin-1 récepteur, anti-angiotensine II récepteur, anti-fibrillin-1, anti-métalloprotéases...

La **fréquence** de ces anticorps diffère **selon l'origine ethnique** des patients. Les anti-centromères sont plus fréquents chez les caucasiens, représentant environ un tiers des anticorps anti-nucléaires retrouvés dans la ScS, contrairement aux anticorps anti-topoisomérase I dont la fréquence est plutôt stable selon les ethnies (38).

Autoantibody	Hispanic (n = 77) (%)	African American (n = 77) (%)	White (n = 191) (%)	χ^2	P Value*
ANA	86	84	79	ns	ns
Anti-topo I	19	16	13	ns	ns
ACA	18	4	32	25.8	.000003
Anti-Sm	4	9	0	16.7	.003
Anti-U1-RNP	11	29	5	29.3	.0000004
Anti-Ro	4	6	3	ns	ns
Anti-La	3	3	1	ns	ns
Antinucleolar	34	34	23	ns	ns
Antifibrillar	7	17	4	12.9	.002

Tableau 5 : Fréquence des auto-anticorps dans la sclérodermie systémique dans 3 groupes d'origine ethnique différente, d'après Reveille et al. (38).

Concernant, les anticorps anti-ARN-polymérase III, la fréquence est aussi très variable selon les pays, avec une prévalence faible en France, et au Japon, et plus élevée en Amérique du Nord et au Brésil (39). Cependant, la recherche d'anticorps anti-ARN polymérase III n'est pas réalisée systématiquement et il est donc difficile d'avoir une idée précise de la prévalence de ces anticorps (40).

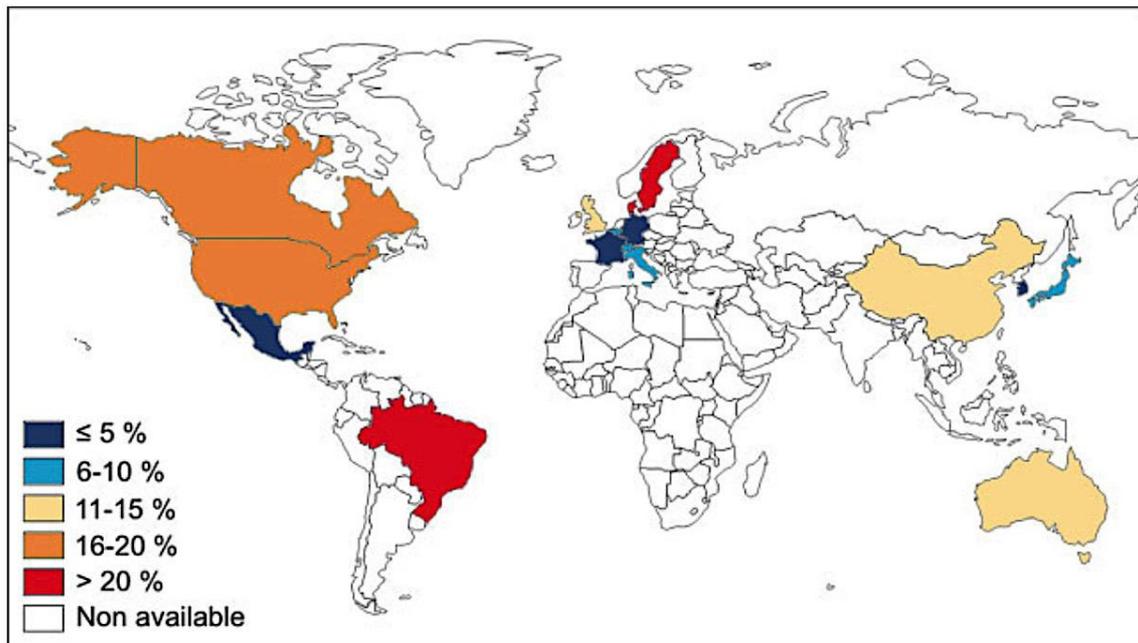


Figure 13 : Fréquence des anticorps anti-ARN-polymérase III selon les pays du monde, d'après la méta-analyse de Sobanski et al. (39).

D. Intérêt des auto-anticorps dans la sclérodemie

1. Intérêt diagnostique

Un diagnostic précoce de la sclérodemie est décisif, afin de dépister tôt les éventuelles complications et de mettre en œuvre rapidement des traitements, pour améliorer la survie des patients.

Les auto-anticorps sont **détectables à des taux importants très tôt dans l'évolution de la maladie**, lorsque le phénomène de Raynaud est le seul symptôme. De plus, le type d'anticorps détecté initialement pour un patient **ne varie pas** au cours de l'évolution de la maladie et est détectable tout au long de la maladie contrairement aux anticorps anti-ADN dans le lupus ou les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) dans les vascularites à ANCA (41).

Les **nouveaux critères de classification** de la sclérodermie systémique de LeRoy et Medsger en 2001, « VEDOSS » en 2011, et de l'ACR/EULAR en 2013 prennent en compte la **présence d'auto-anticorps** (30,32,33). La positivité d'un de ces anticorps permet de suspecter le diagnostic de ScS en présence d'un phénomène de Raynaud et/ou d'un paysage sclérodermique à la capillaroscopie et/ou de doigts boudinés.

La détection des auto-anticorps peut donc permettre un **diagnostic à un stade précoce**, et il est recommandé la réalisation d'une recherche d'anticorps anti-nucléaires devant tout phénomène de Raynaud, en association avec une capillaroscopie.

2. Intérêt pronostique

Les différents auto-anticorps retrouvés dans la sclérodermie sont associés à des **pronostics différents**, notamment en terme d'atteinte cutanée limitée ou diffuse, de fréquence et sévérité des atteintes d'organe, de mortalité.

a) Auto-anticorps et formes cliniques

On distingue des auto-anticorps associés préférentiellement,

- à **l'atteinte cutanée limitée** : anti-centromères, anti-Th/To, anti-U1-RNP, anti-NOR90 ;
- à **l'atteinte cutanée diffuse** : anti-Scl-70, anti-ARN-polymérase-III, anti-fibrillarine, anti-RuvBL1/2.

D'autres ne sont pas associés à une forme clinique : anti-Ku, anti-Pm/Scl, anti-U11/U12 RNP.

En effet, il peut être difficile au tout début de l'évolution d'une ScS avec atteinte cutanée distale uniquement, de la classer en cutanée limitée ou diffuse, car l'atteinte cutanée peut progresser dans les premiers mois. Ces anticorps peuvent donc aider à **identifier les patients à risque d'évolution péjorative** (42).

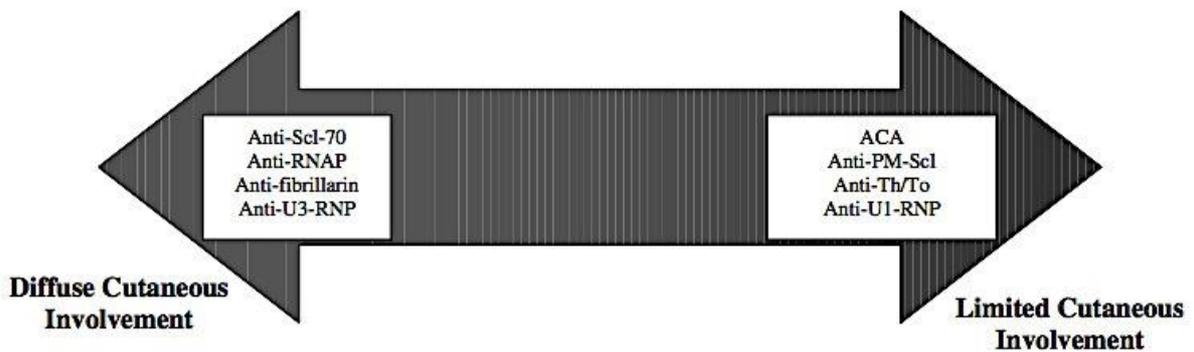


Figure 14 : Formes cliniques en fonction des auto-anticorps d'après Khanh T Ho et al. (43).

Dans les **formes de chevauchement** sclérodémie/myosite, on retrouve préférentiellement certains anticorps : anti-Pm-Scl, anti-Ku, anti-U1-RNP, anti-RuvBL1/2.

b) Auto-anticorps et atteintes viscérales

Les anticorps retrouvés dans la ScS sont associés à une probabilité différente de développer certaines atteintes d'organe.

Par exemple, les anticorps anti-topoisomérase I sont associés à un risque plus important de développer une atteinte pulmonaire interstitielle sévère, et myocardique ; les anticorps anti-centromères sont associés à un risque d'HTAP dans environ 20% des cas ; les anti-ARN-polymérase III sont associés à un risque accru de crise rénale et d'atteinte gastrique tégangiectasique ; les anticorps anti-Th/To sont associées à un sur-risque de développer une HTAP et une atteinte pulmonaire interstitielle (37,42,44-46). Les associations cliniques des différents auto-anticorps dans la ScS sont détaillées dans le Tableau 8.

Cependant, certaines associations cliniques ne sont pas reproductibles en fonction des différentes études utilisant des méthodes de détection différentes. Il faut donc rester prudent dans leur interprétation.

Ces données permettent d'évaluer de façon plus précise le **risque évolutif de chaque patient**, pour adapter la surveillance et le dépistage des complications, et pour débiter rapidement un traitement agressif d'emblée dans les situations à risque.

Par ailleurs, pour les anticorps **anti-topoisomérase I**, il a été montré que leur **titre était corrélé au score de sclérose cutanée** (47), à la présence de contractures articulaires en flexion au niveau des doigts (48), **à l'activité et à la sévérité de la maladie** (49).

Pour les anti-centromères, les titres d'anticorps semblent stables dans le temps (50).

Pour les **anti-ARN polymérase III**, il semble également exister une **corrélation entre l'évolution du titre et celle de la sclérose cutanée** (51).

Le dosage répété des anticorps au cours du suivi n'est pas recommandé et n'est pas réalisé en pratique clinique.

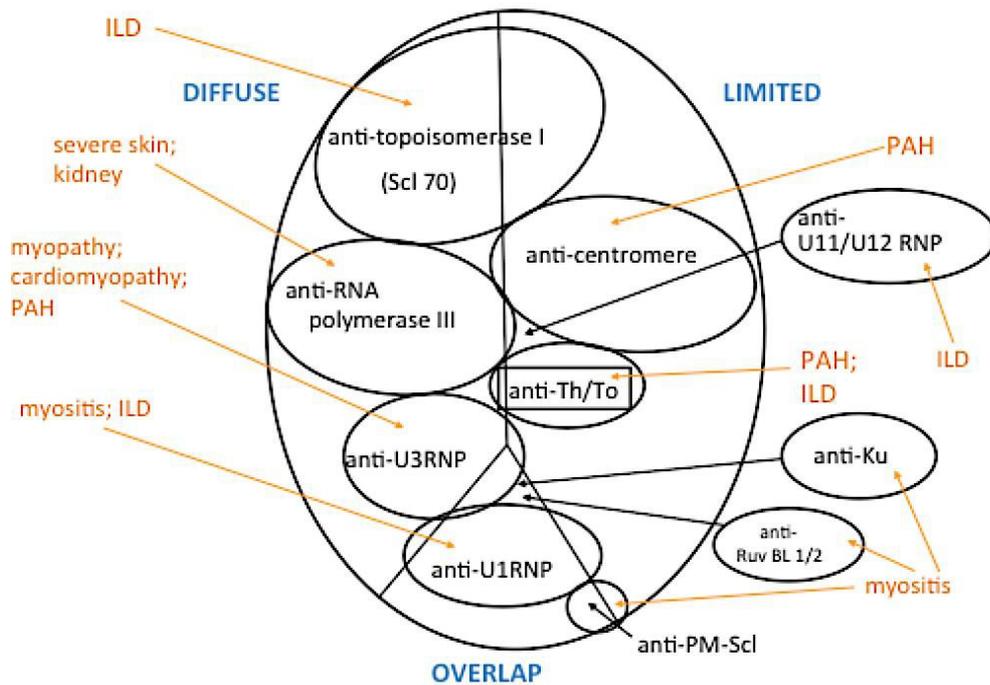


Figure 15 : Associations cliniques des anticorps de la sclérodémie systémique, d'après T.Medsger.

ILD : interstitial lung disease ; PAH : pulmonary arterial hypertension.

c) Auto-anticorps et survie

Certains anticorps sont associés à des atteintes viscérales sévères et à une **mortalité plus élevée** : anti-topoisomérase I, anti-Th/To, anti-fibrillarine, anti-U11/U12RNP.

D'autres sont associés à un **meilleur pronostic** : anti-centromères, anti-Pm-Scl, anti-U1-RNP, anti-Ku, anti-NOR90.

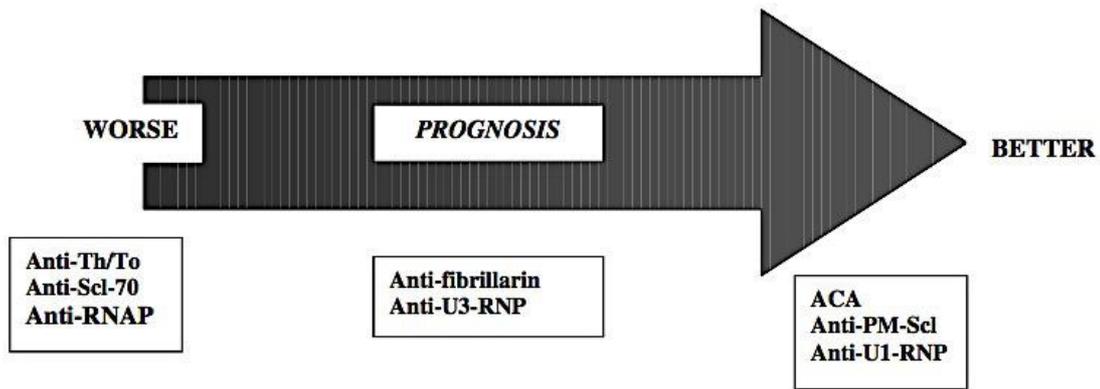


Figure 16 : Pronostic selon les auto-anticorps d'après Khanh T Ho et al. (43).

La crise rénale est une des complications les plus graves de la SCS, dont le pronostic a été transformé depuis les années 1980 par l'utilisation des traitements inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). Même si leur prévalence est faible, les anticorps anti-ARN polymérase III sont fortement associés à la survenue d'une crise rénale. Le pronostic associé à ces anticorps s'est amélioré depuis plusieurs années, avec actuellement un meilleur pronostic en comparaison aux anti-topoisomérase I et anti-fibrillarine, contrairement aux courbes de survie décrites dans les études plus anciennes (46).

Même si les anticorps anti-centromères sont de bon pronostic, ils sont associés à un sur-risque de mortalité à long terme du fait du risque de développement tardif d'une HTAP.

Bien que le suivi des auto-anticorps ne soit pas recommandé, une étude a montré que la disparition des anticorps anti-topoisomérase I au cours du suivi était associée à un meilleur pronostic (52).

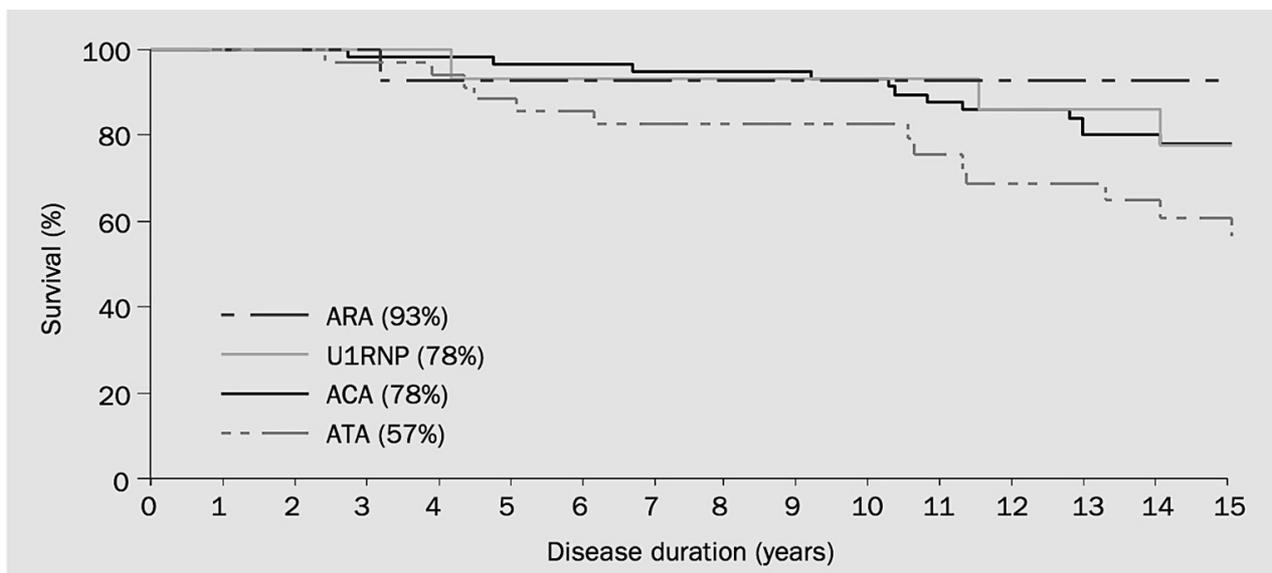


Figure 17 : Mortalité toutes causes sur 15 ans d'évolution, selon le type d'auto-anticorps, sur une cohorte londonienne de 234 patients avec une sclérodémie systémique ayant débutée entre 1990 et 1993, d'après Nihtyanova et Denton (46).

ARA: anti-ARN polymérase III ; ACA : anti-centromère ; ATA : anti-topoisomérase I.

d) Auto-anticorps et cancer

La présence de certains anticorps est associée significativement à un **sur-risque de cancer**, notamment les **anticorps anti-ARN-polymérase III**.

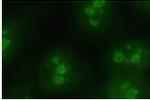
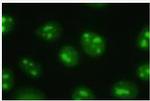
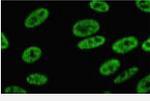
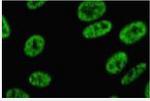
En effet, la présence d'anti-ARN-polymérase III est associée à un **risque de cancer multiplié par 6 dans les 36 mois suivant le début de la ScS** par rapport aux patients sans anticorps anti-ARN-polymérase III (53). Chez les patients avec des anticorps anti-ARN-polymérase III, le cancer survient simultanément ou rapidement après les premiers signes de ScS, considérée comme « paranéoplasique », contrairement aux patients sclérodermiques avec un cancer sans anticorps anti-ARN-polymérase III (54). Un avis d'experts recommande la recherche systématique de cancer du sein chez la femme, et une recherche non invasive d'autres cancers, orientée par la clinique et l'âge, chez tous les patients au diagnostic de ScS avec anticorps anti-ARN polymérase III (40).

Il a été décrit des mutations somatiques dans le gène POLR3A dans les cellules cancéreuses de ces patients, à l'origine d'une réponse immunitaire

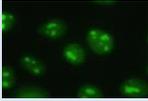
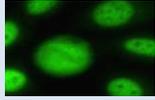
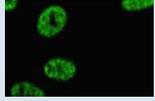
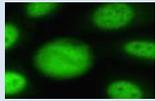
croisée contre l'antigène ARN-polymérase III des cellules non cancéreuses, pouvant conduire au développement de la ScS (55).

Récemment, il a été décrit un **risque de cancer multiplié par 4 chez les patients présentant des anticorps anti-U11/U12RNP** comparativement aux patients avec anticorps anti-centromères, dans les 2 ans suivant le début de la ScS avec une médiane de survenue de moins d'un an (56).

La détection de ces anticorps permet donc de réaliser des sous-groupes de patients relativement homogènes dès le diagnostic, de prédire d'éventuelles atteintes d'organe futures afin d'adapter le rythme de surveillance, de dépister tôt les complications pour débiter précocement des traitements, et d'effectuer un bilan à la recherche d'une néoplasie en cas d'anticorps à risque de sclérodémie paranéoplasique.

Anti-fibrillarine = anti-U3-RNP	<p>-Protéine de 34 kDa (fibrillarine) associée à de l'ARN formant le complexe U3-RNP dans le composant fibrillaire dense du nucléole</p> <p>-Maturation des pré-ARN ribosomiaux, formation des sous-unités ribosomales, assemblage des ribosomes</p>	<p>Nucléolaire granulaire en motte</p> 	<p>-1-11%</p> <p>10% des formes diffuses</p> <p>plus fréquent chez les afro-américains (16-22%) et chez les hommes</p> <p>-Relativement spécifique</p>	<p>-cutanée diffuse</p> <p>-mauvais pronostic (HTAP) surtout chez les sujets afro-américains</p>	<p>-HTAP</p> <p>-atteinte pulmonaire interstitielle</p> <p>-atteinte myocardique</p> <p>-crise rénale</p> <p>-myosite (30 %)</p> <p>-atteinte digestive sévère</p> <p>- ulcères digitaux</p> <p>(35,37,41-46)</p>
Anti-Th/To	<p>-Sous-unités des complexes ribonucléase MRP (mitochondrial RNA processing) (Th) et ribonucléase P (To) présents dans le nucléole</p> <p>-Transcription ARN ribosomal</p>	<p>Nucléolaire homogène</p> 	<p>-1-13%</p> <p>plus fréquent chez les caucasiens</p> <p>-Spécificité 99 %</p>	<p>-cutanée limitée</p> <p>-Mauvais pronostic (poumon, HTAP)</p>	<p>-atteinte pulmonaire interstitielle</p> <p>-HTAP (30 %)</p> <p>(35,37,42-46)</p>
Anti-U11/U12 RNP = anti RNPC-3 (RNA-binding protein-containing 3)	<p>-Protéine de 65 kDa appartenant au complexe ribonucléo-protéique appelé splicéosome mineur</p> <p>-Épissage ARN pré-messagers</p>	<p>Nucléaire moucheté</p> 	<p>-1-5%</p> <p>-très spécifique (100%)</p>	<p>-Indéterminé</p> <p>-Mauvais pronostic (poumon)</p>	<p>-atteinte interstitielle pulmonaire (80%) sévère et rapidement évolutive</p> <p>-cancer simultané ou dans les 36 mois suivant le diagnostic</p> <p>(35,37,42,46,56,64)</p>
Anti-RuvBL1/2	<p>-Complexe de 2 protéines de 49 et 48 kDa (RuvBL1 et RuvBL2) du nucléoplasme</p> <p>-Transcription et réparation de l'ADN, assemblage des snRNP (small nuclear ribonucleoprotein)</p>	<p>Nucléaire moucheté</p> 	<p>-1-2%</p> <p>plus fréquent chez les hommes</p> <p>-spécifique</p>	<p>-Forme diffuse</p> <p>-</p>	<p>-syndrome de chevauchement ScS/myosite</p> <p>(42,65)</p>

Anticorps associés à la sclérodémie

<p>Anti-Polymyositis/ scleroderma = anti-Pm- Scl</p>	<p>-11 à 16 protéines de 20 à 100 kDa dont 2 protéines principales de 100 et 75 kDa, appartenant à l'exosome dans le nucléole</p> <p>-Assemblage, maturation et transport des ribosomes</p>	<p>Nucléolaire homogène</p>  <p>+ nucléaire finement moucheté</p> 	<p>-2-12%</p> <p>25 % des formes de chevauchement ScS/myosite</p> <p>plus fréquent chez les caucasiens</p> <p>-non spécifique : DM, PM, syndrome de chevauchement DM/PM et LES ou SGS</p>	<p>-Indéterminée</p> <p>-Bon pronostic</p>	<p>-Syndrome de chevauchement ScS/PM ou DM</p> <p>-myosite le plus souvent modérée avec bonne réponse aux corticoïdes</p> <p>-calcinose</p> <p>-ulcères digitaux</p> <p>-atteinte articulaire</p> <p>-atteinte pulmonaire interstitielle (Pm-Sc175)</p> <p>-complications d'organe sévères rares, moins d'HTAP, moins d'atteinte digestive</p> <p align="right">(35,37,41-46,66)</p>
<p>Anti-U1-RNP</p>	<p>-Protéines A et C de 70 kDa associées à ARN formant le complexe U1-RNP</p> <p>-Épissage ARN pré-messagers</p>	<p>Nucléaire moucheté gros grains</p> 	<p>-2-35%</p> <p>-plus fréquent chez afro-américains et au Japon</p> <p>-Non spécifique : syndrome de Sharp, LES DM/PM</p>	<p>-Cutanée limitée</p> <p>-Bon pronostic</p>	<p>-syndrome de chevauchement ScS/LES ou myosite</p> <p>-myosite le plus souvent modérée avec bonne réponse aux corticoïdes</p> <p>-atteinte articulaire</p> <p>-doigts boudinés</p> <p>-HTAP</p> <p>-atteinte interstitielle pulmonaire</p> <p>-Moins de fibrose cutanée et crise rénale</p> <p align="right">(37,43-46)</p>
<p>Anti-Ku</p>	<p>-Protéine dimérique avec sous-unités de 70 et 80 kDa associée à la chromatine nucléolaire et nucléaire</p> <p>-Réplication et réparation de l'ADN, protection des télomères</p>	<p>Nucléolaire et nucléaire finement moucheté</p> 	<p>-1-4%</p> <p>55% des formes de chevauchement ScS/myosite</p> <p>-Non spécifique : LES, DM, PM, SGS, syndrome de chevauchement</p>	<p>-Indéterminé</p> <p>-Bon pronostic</p>	<p>-Syndrome de chevauchement ScS/PM ou DM</p> <p>-myosite le plus souvent modérée avec bonne réponse aux corticoïdes</p> <p>-atteinte articulaire</p> <p>-moins d'atteinte vasculaire périphérique (ulcères digitaux)</p> <p align="right">(35,37,42,46)</p>

3. Intérêt physiopathologique

La présence d'auto-anticorps détectables précocement dans l'évolution de la ScS fait évoquer la possibilité de leur rôle dans le **déclenchement de la maladie** (57). Cependant, la majorité des anticorps retrouvés dans la ScS ont des **cibles intra-nucléaires** donc normalement non accessibles aux anticorps circulants.

Les anticorps anti-nucléaires seraient donc secondaires aux phénomènes de microangiopathie, avec **exposition et fragmentation de peptides antigéniques** nucléaires par les dérivés actifs de l'oxygène suite aux **lésions et à l'apoptose des endothéliales** (11).

Malgré cette hypothèse, des études ont montré que les anticorps anti-topoisomérase I, dirigés contre un antigène intra-nucléaire, pouvaient se lier à des épitopes extra-cellulaires directement à la surface des fibroblastes in vitro, notamment en présence d'anticorps anti-fibroblastes, et jouer ainsi un rôle dans l'adhésion et l'activation des monocytes (58,59).

-
- The aAb are highly specific for systemic sclerosis
 - The aAb cluster with distinct clinical phenotypes, in terms of both disease subsets and selective visceral involvements
 - The aAb are almost invariably present in high titers extremely early in the disease process, suggesting that they contribute to it
 - The serum concentration of anti-topo I aAb correlates with disease activity and severity
 - The aAb share the features characteristic of pathogenic immunoglobulins
 - AFA present in the sera of SSc patients induce a proadhesive and proinflammatory phenotype in fibroblasts and are specifically internalized by these cells
 - AFA and anti-topo I aAb are strongly correlated:
 - all sera with AFA display strong topo I reactivity
 - AFA binding intensity by flow cytometry strongly correlates with anti-topo I reactivity by ELISA
 - Affinity-purified anti-topo I bind directly to the fibroblast cell surface
-

Tableau 6 : Arguments en faveur d'un rôle pathogénique des auto-anticorps anti-nucléaires dans la sclérodémie, d'après Senécal et al. (57).

aAb : auto-anticorps ; *AFA* : anticorps anti-fibroblastes ; *anti-topo I* : anti-topoisomérase I.

Récemment, d'autres anticorps appelés **anticorps « fonctionnels »** ont été décrits, dirigés contre des **cibles extra-cellulaires** ou de la surface cellulaire, et **pouvant jouer un rôle dans la physiopathologie** (18,35,37,60-63).

Un exemple est l'anticorps **anti-récepteur du PDGF**. Cet anticorps joue un rôle agoniste en activant le récepteur à activité tyrosine kinase du PDGF sur les fibroblastes. La fixation de l'anticorps entraîne une dimérisation du récepteur puis une phosphorylation des résidus tyrosine du récepteur, entraînant une **stimulation de la production de dérivés réactifs de l'oxygène et de l'expression des gènes du collagène I** via la voie de signalisation Ha-Ras-extracellular signal-regulated kinases (ERK) 1/2. La conséquence est **l'activation des fibroblastes en myofibroblastes et la sécrétion de collagène en excès conduisant à la fibrose**.

Alors que l'effet biologique du PDGF sur son récepteur est de courte durée, l'effet biologique agoniste de l'anticorps est prolongé, avec production durable de dérivés réactifs de l'oxygène, qui eux-mêmes inhibent le turn-over du récepteur.

Cet anticorps représente donc un **lien direct entre les phénomènes d'auto-immunité et de fibrose** (18,35,62,63).

Les conditions et le moment d'apparition de ces anticorps « fonctionnels » n'ont pas encore été démontrés, donc leur rôle dans l'initiation de la maladie reste incertain (60).

Ces anticorps sont des cibles potentielles de futures thérapeutiques. Les différents auto-anticorps « fonctionnels » et leurs mécanismes d'action sont résumés dans le tableau 7.

Anticorps	Rôle pathogénique
Anti-fibroblastes	Activation des fibroblastes in vitro, expression de molécules d'adhésion et production d'IL-6 par fibroblastes.
Anti-cellules endothéliales	Apoptose des cellules endothéliales du derme in vitro, expression de molécules d'adhésion leucocytaire par cellules endothéliales.
Anti-fibrillin-1	Activation des fibroblastes et production de TGFβ in vitro.
Anti-MMP -1 et -3 (matrix métallo-protéases)	Inhibition de la dégradation du collagène et de la MEC par les métallo-protéases.
Anti-récepteur au PDGF	Stimulation de la production de dérivés actifs de l'oxygène et de collagène, activation des fibroblastes en myofibroblastes.
Anti-récepteur type 1 à l'angiotensine II et Anti-récepteur type A à l'endothéline-1	-Stimulation de la production de dérivés réactifs de l'oxygène et de collagène par fibroblastes. -Stimulation de la production de TGFβ et de molécules d'adhésion par les cellules endothéliales. -Stimulation de la production d'IL8 (impliquée dans l'inflammation péri-vasculaire) et de la chémokine CCL18 (impliquée dans la fibrose) par les cellules mononuclées.
Anti-ICAM-1 (intra-cellular adhesion molecule-1)	Activation des cellules endothéliales avec production de dérivés actifs de l'oxygène entraînant une dysfonction endothéliale.
Anti-NAG 2 ou anti-UL94	Apoptose des cellules endothéliales, homologie avec protéine du virus humain CMV.
Anti-récepteur muscarinique type 3	Inhibition de la neurotransmission médiée par l'acétylcholine au niveau des cellules nerveuses du tube digestif impliquées dans la motilité intestinale (hypothèse à confirmer).
Anti-méthionine sulfoxide réductase A	Augmentation du stress oxydatif.
Anti-récepteur α aux oestrogènes	Activation et prolifération des lymphocytes T.

Tableau 7 : Les différents anticorps "fonctionnels" mis en évidence dans la sclérodémie et leur mécanisme physiopathologique suspecté (18,35,37,60–63).

E. Sclérodémie systémique séronégative

Un faible pourcentage de patients sclérodermiques ont des **anticorps anti-nucléaires négatifs en IFI (0-10%)**.

Ces formes séronégatives semblent être associées à un **pronostic favorable**, avec manifestations vasculaires moins fréquentes (HTAP, ulcères digitaux, télangiectasie), mais plus d'atteintes digestives. Une étude retrouve une proportion plus importante d'hommes dans cette population. Dans la majorité

des cas, le suivi sérologique de ces patients ne retrouve pas d'apparition ultérieure d'anticorps (68,69).

F. Généralités sur les anticorps anti-BICD2

1. Protéine BICD2

La protéine Bicaudal D (BICD), codée par le gène du même nom, est une protéine présente chez la drosophile et les mammifères, impliquée dans le **transport intracellulaire de protéines cargo le long des microtubules**. Chez l'homme, il existe **deux protéines homologues de BICD, BICD1 et 2** (70).

BICD2 est une protéine de 94 kDa, **d'expression ubiquitaire** notamment au niveau de la peau (Protein Database NCBI).

BICD2 est localisée en **intracellulaire au niveau de l'appareil de Golgi** et se **lie au complexe dynéine-dynactine**, permettant la stabilisation du complexe et la liaison à des vésicules de transport contenant des protéines cargo (71). BICD2 en association avec le complexe dynéine-dynactine permet la régulation et l'efficacité du transport des vésicules via la dynéine, sur de longues distances le long des microtubules (72).

Des **mutations de BICD2** sont impliquées dans **plusieurs pathologies neuro-musculaires** : l'amyotrophie spinale type 2 prédominant aux membres inférieurs, la paraplégie spastique héréditaire, la sclérose latérale amyotrophique juvénile, certaines formes de myopathies distales autosomiques dominantes ; et **dans certaines anomalies du développement cérébral** : la polymicrogyrie bilatérale périsylvienne, l'hypoplasie cérébelleuse, l'arthrogrypose multiple congénitale (73-77).

2. Anticorps anti-BICD2

L'utilisation de **techniques de détection multiplexes** analysant plusieurs milliers de protéines simultanément sur un grand nombre de prélèvements biologiques, a permis la **mise en évidence de nouveaux anticorps dans des sérums de patients atteints de maladies auto-immunes**, non présents dans les sérums de contrôles sains.

L'anti-BICD2 a donc été mis en évidence dans le sérum de patients sclérodermiques et des tests de détection ont été développés pour cet anticorps, notamment par ELISA utilisant comme cible un antigène recombinant purifié (78,79).

Des études sur des cohortes de patients sclérodermiques retrouvent cet anticorps avec une **prévalence de 17,2 à 32 %, souvent associé à d'autres anticorps de la sclérodermie** (79–81).

Une étude a mis en évidence un **épitope de BICD2 ayant des similitudes avec un épitope de la protéine centromérique A (CENP-A)**, avec détection **d'anticorps « cross-réactifs »** contre les deux cibles antigéniques, anti-BICD2 et anti-CENP-A. D'autres anticorps anti-BICD2 non cross-réactifs sont également détectés en utilisant comme substrat une protéine recombinante BICD2. Ces anticorps sont dirigés contre un autre épitope de BICD2 qui n'a pas encore pu être caractérisé (81).

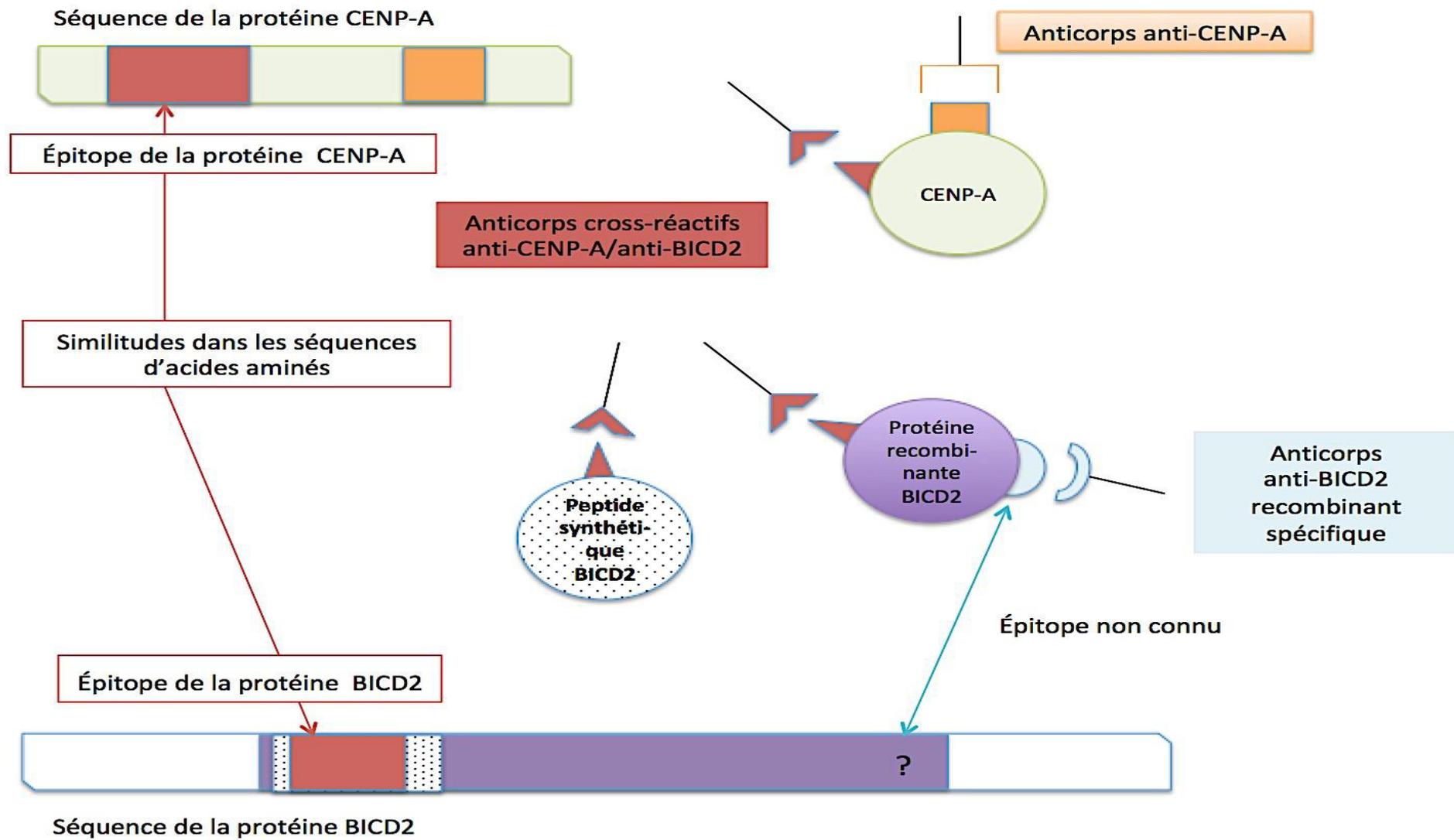


Figure 18 : Schéma illustrant les anticorps cross-réactifs anti-CENP-A/anti-BICD2, et les anticorps anti-BICD2 recombinants spécifiques. *CENP-A* : protéine centromérique A.

IV. OBJECTIFS DE L'ETUDE

La ScS est une maladie auto-immune grave avec une morbi-mortalité importante. Des auto-anticorps sont retrouvés dans plus de 95 % des cas, majoritairement des anticorps anti-nucléaires, détectables dès le début de la maladie, avant le développement des complications d'organe. Ils sont spécifiques de la sclérodermie pour certains, ou associés à la sclérodermie ou à d'autres maladies auto-immunes pour d'autres. Ces auto-anticorps sont associés à différents profils cliniques avec différentes atteintes d'organe et différents pronostics.

La détection de ces anticorps permet une meilleure classification des patients en sous-groupes cliniques homogènes, permettant d'optimiser la surveillance, la détection précoce des complications, la mise en place rapide de traitements et donc d'améliorer la survie.

Récemment, un nouvel anticorps a été mis en évidence dans la ScS, l'anti-BICD2, dirigé contre une protéine intra-cellulaire impliquée dans le transport cellulaire via les microtubules.

L'objectif principal de notre étude était de :

- déterminer la **prévalence** de l'anticorps anti-BICD2 sur la cohorte Aquitaine "Vasculopathy, Inflammation and Systemic Sclerosis" (VISS) de ScS.

Les **objectifs secondaires** étaient, sur cette même cohorte, de :

- déterminer les **profils sérologiques** des patients pour les différents anticorps spécifiques et associés à la ScS,
- de comparer les profils cliniques de patients positifs et négatifs pour les anti-BICD2 pour **rechercher des associations cliniques**.

V. ARTICLE

Prevalence and clinical signification of anti-BICD2 autoantibodies in a French cohort of systemic sclerosis patients.

C.Carcaud (1), M-E.Truchetet (2,4), Pauline Henrot (2), Laura Zanardo (3), Damien Barcat (5), Jean-Philippe Vernhes (5), Joël Constans (6), Julien Seneschal (7), Estibaliz Lazaro (1,4), Michael Mahler (8), C.Contin-Bordes (3,4).

- (1) Internal Medicine Department, Bordeaux University Hospital, Bordeaux France
- (2) Rheumatology Department, Bordeaux University Hospital, Bordeaux France
- (3) Immunology and Immunogenetic Department, Bordeaux University Hospital, Bordeaux France
- (4) CNRS-UMR 5164, Immunoconcept, Bordeaux University Hospital, Bordeaux France
- (5) General Hospital of Libourne, France
- (6) Vascular medicine department, Bordeaux University Hospital, Bordeaux France
- (7) Dermatology Department, Bordeaux University Hospital, Bordeaux France
- (8) Inova Diagnostics Inc., San Diego, USA

ABSTRACT

Introduction: Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disorder associated with specific autoantibodies in more than 95% of cases, associated with different prognosis and organ involvement. Detection of autoantibodies allows to diagnose SSc before organ involvement, to predict prognosis, adapt surveillance and treatment and improve survival of SSc patients. Recently, a novel autoantibody was identified, directed against the human Bicaudal Homolog 2 Protein (BICD2). The objective of this study was to test this novel autoantibody on a French cohort of SSc, to determine the prevalence and clinical associations.

Patients and methods: Sera from 197 SSc patients from the cohort “Vasculopathy, Inflammation and Systemic Sclerosis” of Bordeaux University Hospital, France, were analyzed. Anti-BICD2, SSc-specific and SSc-related autoantibodies (anti-CENP-A and B, -Scl70, -RNA pol III, -Th/To, -Ku, -U1RNP,

-Pm/Scl...) were detected using a new research kit from Inova Diagnostics (San Diego, USA).

Results: Prevalence of anti-BICD2 in whole cohort was 6.6% (N = 13). 10/13 were anti-BICD2 cross-reactive autoantibodies recognizing a similar epitope in CENP-A and BICD2. 3/13 patients had specific recombinant anti-BICD2, directed to another unknown specific epitope of BICD2. 2/13 patients had anti-BICD2 without other SSc-specific antibodies and only 1/13 patient had no other SSc-specific or SSc-related antibodies. No clinical association was found with all positive anti-BICD2 versus negative anti-BICD2. Specific recombinant anti-BICD2 antibodies were associated with diffuse cutaneous (p=0.013) form and higher mRSS (p=0.009). Positive specific recombinant anti-BICD2 autoantibodies without other SSc-related antibodies were associated with a higher mRSS (p=0.024).

Conclusion: Our study confirms the presence of anti-BICD2 autoantibody in SSc patients, isolated or overlapping with other SSc-related antibodies, especially anti-centromeres. No overlapping anti-BICD2 antibodies are associated with diffuse cutaneous form and higher mRSS. Detection of anti-BICD2 might help to determine clinical phenotypes and prognosis, adapt surveillance and treatment, to improve patient survival. Hence, further studies are needed to fully characterize anti-BICD2 prevalence and clinical associations in SSc.

INTRODUCTION

Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disease characterised by the triptych vasculopathy, dysimmunity and fibrosis (1)(2). Cutaneous extension of fibrosis classically determines several forms of the disease with different prognosis (3). One of them, SSc « sine scleroderma » or limited SSc has been described permitting early diagnosis of SSc (4). In this form, presence of specific autoantibodies is also a major criterion with the Raynaud's phenomenon and the abnormal nailfold videocapillaroscopy. Categorizing patients as early as possible

is fundamental for SSc, because the prognosis can range from unmodified compared to the general population, to a year after diagnosis. However, this classification is increasingly being challenged in the literature and new criteria are constantly being sought to advance towards personalized medicine.

Autoantibodies are present in more than 95% of SSc and are associated with distinct disease subtypes and prognosis (5)(6). Several types of autoantibodies are described: SSc-specific autoantibodies, and SSc-associated autoantibodies that can be associated with other systemic autoimmune rheumatic diseases. The main SSc-specific autoantibodies are anti-topoisomerase 1 or anti-Scl70 (ATA), anti-centromeres (ACA), anti-RNA polymerase III (anti-RNAP-III), anti-Th/To and anti-fibrillarin (anti-U3RNP), representing 80% of antinuclear antibodies (ANA) detected in SSc (6). Other SSc-specific antibodies include anti-U11/U12RNP, and anti-RuvBL1/2. The main SSc-associated autoantibodies are anti-Pm/Scl, anti-U1RNP, anti-Ku, anti-Ro52/TRIM21, anti-SSA/Ro60, anti-SSB, anti-nucleophosmin (anti-B23), and anti-NOR 90. All these autoantibodies are associated with different prognosis and different organ involvement; some are associated with cancer (5–11).

Detection of autoantibodies allows diagnosing SSc before organ involvement and development of skin fibrosis, to predict prognosis and organ involvement, to adapt surveillance and treatment and improve survival of SSc patients (7).

The use of high-throughput screening platform «SeroTag» with thousands human antigens, allowed the recent discovery of several new autoantibodies associated with SSc, including the anti-BICD2 (12). BICD2 is a protein implicated in intracellular transport. Together, BICD2 and dynactin convert human dynein into a highly processive motor in vitro (13). Mutations of BICD2 are implicated in dominant congenital spinal muscular atrophy, hereditary spastic paraplegia and juvenile amyotrophic lateral sclerosis (14,15).

A research ELISA kit was developed, using highly purified recombinant antigen, and tested in a population of 198 SSc and 132 healthy donors, with a prevalence of 17,2% in SSc, and a specificity of 95% (16). In another study using

ELISA kit, prevalence of anti-BICD2 autoantibodies is of 28 and 32 % in two cohorts with a total of 302 SSc, with higher titre in patients with moderate skin involvement and not suffering from lung fibrosis (17). Recently, a Canadian study has identified an epitope of BICD2 quite similar to the epitope of centromere A (CENP-A) with cross-reactive autoantibodies recognizing BICD2 derived peptide and CENP-A (18).

The purpose of our study was to determine the prevalence and clinical associations of anti-BICD2 autoantibodies in a French cohort of SSc, using multianalyte platform recently developed by the Inova Company.

PATIENTS AND METHODS

Study population

Patients with SSc and available serum sample were identified through the cohort “Vasculopathy, Inflammation and Systemic Sclerosis” (VISS) of Bordeaux University Hospital, France. All patients had a diagnosis of SSc according to the ACR 2013 classification criteria (19) or the LeRoy and Medsger classification criteria of early systemic sclerosis 2001 (4). All patients signed written informed consent when included in the cohort. Cohort VISS was approved by the institutional ethical committee (CPP, 2012-A00081-42, Aquitaine).

Sera analysis

Anti-BICD2 antibodies, SSc-specific autoantibodies, and SSc-related autoantibodies (anti-CENP-A and B, -Scl70, -RNAPIII, -Th/To, -Pm/Scl, -Ku, -U1RNP, -Ro52/TRIM21, -Ro60, -SSB) were detected using a new research kit from Inova Diagnostics (San Diego, USA). Anti-BICD2 antibodies were detected using two different substrates: a recombinant human BICD2 protein (containing the sequence of the derived peptide) and a BICD2-derived peptide (sequence 601-GTGDSSPSGSSLPSLSDP-620). A cut-off of 200 median fluorescence index (MFI) for the recombinant protein and 150 MFI for the peptide were defined.

Data collection

Demographic, clinical and biological data were collected retrospectively in July 2017 from medical records using computer software « DXCARE » or paper medical records.

Age, sex, active or history of cancer, duration from the onset of Raynaud's phenomenon (RP) and from the onset of non-RP symptom were recorded.

Clinical data included skin involvement (limited or diffuse form, worst value of modified Rodnan Skin Score (mRSS), presence of telangiectasia, calcinosis, digital ulcer active or recovered). Interstitial lung disease (ILD) was determined by scannographic interstitial lesion and dyspnea and/or lowering DLCO less than 80% and/or pulmonary restrictive syndrome. Cardiac involvement consisted of pulmonary arterial hypertension (PAH) proven by right heart catheterism (with a mean pulmonary arterial pressure > 25mmHg), or specific pericarditis or myocarditis. Digestive involvement was defined by gastroesophageal reflux and/or intestinal symptoms. Other clinical data collected were joint pain, occurrence of renal crisis.

Biological data was the elevation of creatine phosphokinase (CPK) higher than 150 UI/L.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using Microsoft EXCEL 2011 (version 14.7.1) and GraphPad PRISM (version 6.0c). Fisher's exact test was performed to compare proportions; Mann-Whitney test was performed to compare averages. Statistical significance was defined by $p < 0.05$.

RESULTS

Population characteristics

This study included 197 SSc subjects, whose characteristics are shown in Table 1.

As shown in figure 1A, 79 (40.1 %) subjects had ACA antiantibodies (68 with anti-CENP-A, 76 with anti-CENP-B, 65 both), 52 (26.4 %) had ATA, 7 (3.6 %) had anti-RNAP-III antibodies, 8 (4 %) had anti-Th/To autoantibodies. SSc-related autoantibodies were anti-U1RNP in 7 patients (3.6 %), anti-Pm/Scl antibodies in

6 patients (3 %), anti-Ku antibodies in 5 patients (2.5 %), anti-Ro52/TRIM21 in 4 patients (2 %), anti-Ro60 in 6 patients (3 %), anti-SSB in 1 patient (0.5 %). No antibody was detected in 31 patients, including 7 (3.6 %) patients negatives for ANA (titre less than 1/160) (figure 1A).

13 (6.6 %) subjects had anti-BICD2 recombinant antibodies. Among them, 10 patients had positive anti-BICD2 derived peptide and anti-CENP-A which correspond to cross-reactive antibodies to a similar epitope; and 3 patients were positives for anti-BICD2 recombinant antibodies and negatives for anti-CENP-A or anti-BICD2 derived peptide, recognizing a unknown epitope specific to BICD2; we called them specific recombinant anti-BICD2 (Table 2). 14 patients were positive for anti-BICD2 peptide but negative for recombinant anti-BICD2, corresponding to false positivity. A primary analysis was done without those cases (N=183), and then a secondary analysis was done including those cases considering them as negative anti-BICD2 (N=197).

Anti-BICD2 recombinant antibodies were associated with anti-CENP-A (N = 10), anti-CENP-B (N = 9), anti-Scl70 (N = 3), anti-U1-RNP (N = 2), anti-Ro52/TRIM21 (N = 3), anti-Ro60 (N = 1), anti-SSB (N = 1) (Figure 1B). 2 patients had specific recombinant anti-BICD2 without other SSc-specific antibody (anti-CENP-A and -B, anti-Scl70, anti-RNAP3, anti-Th/To), and only one patient without SSc-specific and SSc-related antibody.

No particular fluorescence profile was detected on HEP-2 cells. Among the 13 patients anti-BICD2 recombinant positive, 6 had centromere staining. The only patient with anti-BICD2 without other autoantibody detected had nucleolar and cytoplasmic staining.

Demographical and clinical association with anti-BICD2

In the primary analysis in 183 patients, there was no significant difference in sexe, mean age, mean disease duration of non-RP symptom and mean duration of RP between all positive recombinant anti-BICD2 (N = 13) and negative anti-BICD2 and between specific recombinant anti-BICD2 (N = 3) and negative anti-BICD2 (Table 3).

Concerning organ involvement, there was no difference in mRSS, digital ulcer, calcinosis, and telangiectasia between all positive recombinant anti-BICD2 (N = 13) and negative anti-BICD2. The mRSS was significantly higher and a significant association with diffuse form in specific recombinant anti-BICD2 (N = 3) versus negative anti-BICD2 ($p=0.013$) was found. No association with lung interstitial disease, vasculopathy (pulmonary hypertension and/or digital ulcer and/or renal crisis), digestive involvement, or arthralgia was highlighted. Specific recombinant anti-BICD2 antibodies without other SSc-specific antibody (anti-CENP-A and -B, anti-Scl70, anti-RNAP3, anti-Th/To) (N = 2) are associated with a higher mRSS, versus negative anti-BICD2.

Same results were found in the secondary analysis in 197 patients (Supplementary table 1).

DISCUSSION

This study on 197 patients confirms the presence of anti-BICD2 antibodies in SSc patients, with a prevalence of 6.6 %, mostly overlapping with other SSc-specific and SSc-related autoantibodies, especially with ACA (10/13 patients).

The prevalence in our study is lower than in other studies, 25.7% in the Canadian study on 451 samples using a recombinant human BICD2 detected by paramagnetic bead immunoassay (18), 17.2 % in a Swiss and German cohort using a highly purified recombinant BICD2 detected by ELISA (16), 28% in a Swiss cohort and 32% in a German cohort with ELISA, unspecified on the type of substrate (17). Important variability of results may be due to different antigens used (recombinant, native or synthetic; peptide or full length), and different immunoassays used for the detection. The development of new immunoassays improves the detection sensitivity of autoantibodies, when indirect immunofluorescence can be false negative. However, these new immunoassays must be standardized with a cut-off defined in accordance with comparative healthy control population (6).

Anti-BICD2 antibodies are mostly overlapping with other SSc-specific or SSc-related autoantibodies, especially with ACA (10/13 patients). The recent Canadian study on anti-BICD2, showed that BICD2 shares a unique linear epitope with CENP-A, targeted by cross-reactive antibodies (18). However, even excluding these cross-reactive autoantibodies, majority of patients have overlapping anti-BICD2 (anti-CENP-B, anti-Scl70, anti-U1-RNP, anti-Ro52/TRIM21, anti-Ro60, anti-SSB) in our study. 2 patients have anti-BICD2 antibodies without SSc-specific antibodies (ACA, ATA, anti-RNAP-III, anti-Th/To) and only 1/13 patient has anti-BICD2 antibodies without other SSc-specific or SSc-related antibodies. In the Canadian study, out of 94 patients anti-BICD2 positives, 22 had anti-BICD2 antibodies without other SSc-specific antibodies (ACA, ATA, anti-RNAP-III), and even less without other SSc-specific or SS related antibodies (18).

The low number of positives anti-BICD2 patients in our study limits statistical analysis and interpretation of clinical associations. Our study of all positives recombinant anti-BICD2 patients (N = 13) does not highlight significant clinical association. We find a significant association between positive specific recombinant anti-BICD2 antibodies and the diffuse form, and a higher mRSS; and between positive specific recombinant anti-BICD2 without other antibodies and a higher mRSS. In the study on Swiss and German cohort, anti-BICD2 antibodies were associated with limited cutaneous subtype, lower mRSS, absence of interstitial lung disease and longer disease duration (17). In the Canadian study, overlapping anti-BICD2 antibodies were associated with limited form, lower mRSS, lower baseline rate of Creatine kinase, and less frequent interstitial lung disease. While single specificity BICD2 without other SSc-specific autoantibodies, were associated with inflammatory myositis and interstitial lung disease (18). Overlapping and single specificity anti-BICD2 antibodies haven't the same clinical associations and prognostic significances. The clinical profile of overlapping anti-BICD2 antibodies seems similar to that of ACA, probably because of their frequent co-positivity. Further larger studies using standardized immunoassays are needed to better characterize clinical profile and prognosis of anti-BICD2 autoantibodies.

In our study, 7 (3.6%) patients have negative anti-nuclear antibodies (ANA), 4/7 are men, all have limited form and no cardiac or pulmonary involvement. In a previous American study on 3249 patients, 6.4% had negative ANA and 1,7 % out of 874 patients in a Canadian study. In these studies, seronegative SSc was associated with a favourable prognosis (20), a higher proportion of male patients, less manifestations of vasculopathy (PAH, DU, telangiectasia) (21).

BICD2 is an intra-cellular protein implicated in intra-cellular microtubule-related transport (13,22). His implication in pathogenesis of SSc seems unlikely as other intra-cellular SSc-specific or SSc-related autoantibodies (ATA, ACA, anti-RNAP3...). The nuclear and intra-cellular autoantibodies are probably the result of immunization to intra-cellular antigens released during endothelial cells apoptosis due to vasculopathy (23,24). However, studies suggest that antinuclear antibodies anti-topoisomerase I bind directly to the fibroblasts cell surface to extracellular epitopes and may play role in pathogenesis (25). The Canadian study discovered an epitope of BICD2 targeted by BICD2/CENP-A cross-reactive antibodies. Anti-BICD2 also reacts against another epitope, specific to BICD2, remaining unknown despite attempts to isolate it, possibly due to a discontinuous or conformational structure (18).

CONCLUSION

Anti-BICD2 antibody is a novel SSc-related autoantibody with a prevalence of 6,6 % mostly overlapping with other SSc autoantibodies especially ACA. Clinical profile and prognosis differ according to the status of anti-BICD2 antibody : when it's overlapping with other SSc-related antibodies it's associated with a clinical profile similar to ACA, whereas when it's the only positive antibody it's associated with the diffuse form and higher mRSS. Detection of anti-BICD2 and other SSc antibodies can help to precise prognosis of SSc and future organ involvement to adapt monitoring and to treat complications early. Presence of isolated anti-BICD2 antibodies without other SSc-antibodies must warn about the risk of developing a diffuse form of SSc, ILD or myositis. We need further larger studies to confirm and precise profile of anti-BICD2 positive patients.

Key messages

- Anti-BICD2 is a novel autoantibody associated with systemic sclerosis.
- Anti-BICD2 antibodies can be isolated or overlapping with other SSc antibodies, with different prognoses.
- When anti-BICD2 antibodies are isolated, they are associated with a diffuse form and à higher mRSS.
- Anti-BICD2 antibodies detection may help to determine future organ involvement and prognosis of SSc, to improve monitoring, and therefore patient survival.

Conflicts of interest statement: M.Mahler works for INOVA Diagnostics.

Table 1 : Characteristics of the study population

	Total Population (N=197)	NA
Female N (%)	145 (73%)	0
Age, years (mean)	61.9	0
Active or stopped smoking N (%)	84 (43%)	43
Active or history of cancer N (%)	36 (18%)	0
Raynaud's Phenomenon N (%)	192 (97%)	1
Duration of RP, years (mean)	16,16	16
Duration of others symptoms, years (mean)	9,92	3
Limited SSc N (%)	153 (78%)	0
Diffuse SSc N (%)	44 (22%)	0
mRSS (0-51) (mean)	10	5
Digital ulcers N (%)	104 (53%)	0
Telangiectasia N (%)	125 (63%)	27
Calcinosis N (%)	55 (28%)	33
Joint pain N (%)	132 (67%)	0
Digestive involvement N (%)	147 (75%)	0
Interstitial lung disease N (%)	71 (36%)	5
Cardiac involvement N (%)	34 (17%)	2
Renal crisis N (%)	8 (0.04%)	1
CPK elevation N (%)	50 (25%)	32

Abbreviations : CPK creatine phosphokinase ; NA not available ; RP Raynaud's phenomenon ; mRSS modified Rodnan skin score ; SSc systemic sclerosis.

Table 2 : Repartition of cross-reactive anti-BICD2 and anti-CENP-A, and specific recombinant anti-BICD2

Recombinant anti-BICD2	Peptide anti-BICD2	Anti-CENP-A	Patients N Total = 197		Primary analysis (N= 183)	Secondary analysis (N= 197)	
+	+	+	10	⌋			
+	+	-	0	⌋			
+	-	+	0				Specific recombinant anti-BICD2
+	-	-	3	⌋			
-	-	-	121				Negative anti-BICD2
-	-	+	49	⌋			
-	+	+	9				False positive
-	+	-	5				Peptide anti-BICD2

Table 3 : Demographic and clinical parameters according to anti-BICD2 status.

	All positive recombinant anti-BICD2	Positive specific recombinant anti-BICD2	Positive specific recombinant anti-BICD2 without other SSc-specific antibody	Negative anti-BICD2	All positive recombinant anti-BICD2 vs negative	Positive specific recombinant anti-BICD2 vs negative	Positive specific recombinant anti-BICD2 without other SSc-specific antibody vs negative
	N = 13	N = 3	N = 2	N = 170			
	Mean or N (%)	Mean or N (%)	Mean or N (%)	Mean or N (%)	P value	P value	P value
Female	7 (54%)	1	1	125 (73.5%)	0.19	0.18	0.46
Age, years	59	49	42.5	62	0.4	0.13	0.07
Active or history of cancer	0	0	0	33 (19.4%)	0.13	1	1
Duration of RP, years	17	7.7	7.5	16.9	0.64	0.15	0.26
Duration of others symptoms, years	8.2	9	10	10.6	0.28	0.81	0.95
Limited SSc	9 (69%)	0	0	132 (78%)	0.5	0.013*	0.05
mRSS (0-51)	11.4	30.3	32	10.3	0.69	0.009*	0.024*
Digital ulcers	6 (46%)	2	1	92 (54%)	0.77	1	1
Telangiectasia	10 (77%)	1	1	106 (62%)	0.73	0.47	1
Calcinosis	2 (15%)	1	1	49 (29%)	0.72	1	1
Joint pain	6 (46%)	2	1	117 (69%)	0.12	1	0.53
Digestive involvement	10 (77%)	3	2	127 (75%)	1	0.57	1
Interstitial lung disease	2 (15%)	1	0	68 (40%)	0.13	1	0.52
Cardiac involvement	4 (31%)	1	1	28 (16%)	0.25	0.43	0.31
Renal crisis	1 (7.6%)	1	1	7 (4%)	0.45	0.13	0.09
CPK elevation	2 (15%)	0	0	47 (27.6%)	0.72	1	1
Vasculopathy (DU+/- PAH +/- renal crisis)	6 (46%)	3	2	95 (56%)	1	0.27	0.51

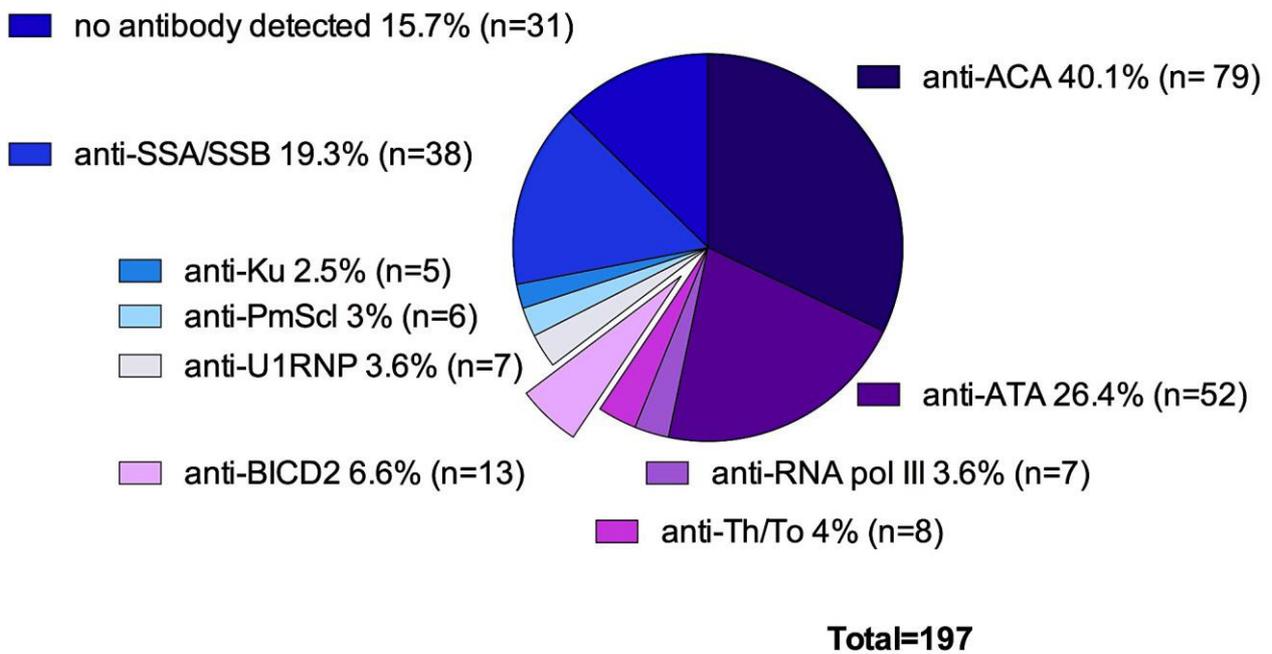
Abbreviations : CPK creatine phosphokinase; DU digital ulcer; PAH pulmonary arterial hypertension; mRSS modified Rodnan skin score; RP Raynaud's Phenomenon; SSc Systemic sclerosis.

Figure 1: Repartition of auto-antibodies in the cohort.

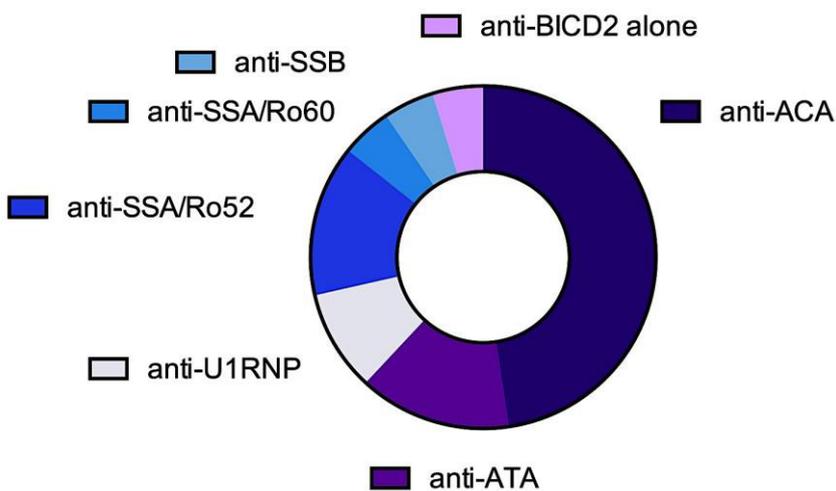
1A: Overall distribution of auto-antibodies.

1B: Distribution of anti-BICD2 antibodies.

1A



1B



	n
All anti-BICD2	13
Anti-BICD2 without other SSc-specific SSc-related antibodies	1
Overlapping anti-BICD2	12
anti-ACA	10
anti-ATA	3
anti-U1RNP	2
anti-SSA/Ro52	3
anti-SSA/Ro60	1
anti-SSB	1

Supplementary Table 1: Demographic and clinical parameters according to anti-BICD2 status, secondary analysis to 197 patients.

	All positive recombinant anti-BICD2	Positive specific recombinant anti-BICD2	Positive specific recombinant anti-BICD2 without other SSc-specific antibody	Negative anti-BICD2	All positive recombinant anti-BICD2 vs negative	Positive specific recombinant anti-BICD2 vs negative	Positive specific recombinant anti-BICD2 without other SSc-specific antibody vs negative
	N = 13	N = 3	N = 2	N = 184			
	Mean or N (%)	Mean or N (%)	Mean or N (%)	Mean or N (%)	P value	P value	P value
Female	7 (54%)	1	1	138 (75%)	0.11	0.16	0.44
Age, years	59	49	42.5	62	0.4	0.13	0.07
Active or history of cancer	0	0	0	36 (19.6%)	0.13	1	1
Duration of RP, years	17	7.7	7.5	17.3	0.72	0.13	0.24
Duration of others symptoms, years	8.2	9	10	11.3	0.18	0.69	0.88
Limited SSc	9 (69%)	0	0	144 (78%)	0.5	0.012*	0.05
mRSS (0-51)	11.4	30.3	32	10.1	0.71	0.007*	0.021*
Digital ulcers	6 (46%)	2	1	86 (46.7%)	1	0.6	1
Telangiectasia	10 (77%)	1	1	115 (62.5%)	0.73	0.48	1
Calcinosis	2 (15%)	1	1	53 (28.8%)	0.72	1	1
Joint pain	6 (46%)	2	1	126 (68.4%)	0.13	1	0.54
Digestive involvement	10 (77%)	3	2	137 (74.5%)	1	0.57	1
Interstitial lung disease	2 (15%)	1	0	69 (37.5%)	0.22	1	0.53
Cardiac involvement	4 (31%)	1	1	30 (16.3%)	0.25	0.43	0.31
Renal crisis	1 (7.6%)	1	1	7 (3.8%)	0.43	0.12	0.08
CPK elevation	2 (15%)	0	0	48 (26.1%)	0.72	1	1
Vasculopathy (DU+/- PAH +/- renal crisis)	6 (46%)	3	2	101 (54.9%)	1	0.27	0.51

Abbreviations : CPK creatine phosphokinase; DU digital ulcer; PAH pulmonary arterial hypertension; mRSS modified Rodnan skin score; RP Raynaud's phenomenon; SSc Systemic sclerosis

REFERENCES

1. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 7 mai 2009;360(19):1989- 2003.
2. Stern EP, Denton CP. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. août 2015;41(3):367- 82.
3. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. févr 1988;15(2):202- 5.
4. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. juill 2001;28(7):1573- 6.
5. Kuwana M. Circulating Anti-Nuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: Utility in Diagnosis and Disease Subsetting. *J Nippon Med Sch Nippon Ika Daigaku Zasshi*. 2017;84(2):56- 63.
6. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. janv 2013;12(3):340- 54.
7. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(2):112- 6.
8. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. août 2005;35(1):35- 42.
9. Kayser C, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis: unanswered questions. *Front Immunol*. 2015;6:167.
10. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(2):80- 93.
11. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol*. janv 2010;37(1):42- 53.
12. Peter Schulz-Knappe, Hans-Dieter Zucht, Petra Budde, Heike Göhler, Daniel Wirtz, Johannes Schulte-Pelkum, Stefan Vordenbäumen, Torsten Witte and Prof. Dr. Matthias Schneider. High-Throughput Screening Discovers Multiple Novel Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus, Systemic Sclerosis and Sjogrens Syndrome (abstract). *Arthritis Rheumatol* 28 sept 2016; 68 (suppl 10).
13. Schlager MA, Hoang HT, Urnavicius L, Bullock SL, Carter AP. In vitro reconstitution of a highly processive recombinant human dynein complex. *EMBO J*. 1 sept 2014;33(17):1855- 68.

14. Huang X, Fan D. A novel mutation of BICD2 gene associated with juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 23 mars 2017;1- 3.
15. Oates EC, Rossor AM, Hafezparast M, Gonzalez M, Speziani F, MacArthur DG, et al. Mutations in BICD2 cause dominant congenital spinal muscular atrophy and hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet.* 6 juin 2013;92(6):965- 73.
16. Johannes Schulte-Pelkum, Petra Budde, Hans-Dieter Zucht, Daniel Wirtz, Peter Schulz-Knappe, Oliver Distler, Suzana Jordan, Nicolas Hunzelmann, Matthias Schneider and Britta Maurer. Validation of Novel Biomarker Candidates for Systemic Sclerosis (abstract). *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 (suppl 10).
17. Johannes Schulte-Pelkum, Daniel Wirtz, Petra Budde, Hans-Dieter Zucht, Peter Schulz-Knappe, Prof. Dr. Matthias Schneider, Suzana Jordan, Oliver Distler, Britta Maurer and Nicolas Hunzelmann. The Novel Anti-BICD2 Autoantibody Potentially Predicts a Favorable Disease Course in SSc (abstract). *Arthritis Rheumatol*; 68 (suppl 10).
18. Fritzler MJ, Hudson M, Choi MY, Mahler M, Wang M, Bentow C, et al. Bicaudal D2 is a novel autoantibody target in systemic sclerosis that shares a key epitope with CENP-A but has a distinct clinical phenotype. *Autoimmun Rev.* 31 janv 2018;
19. 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.* nov 2013;65(11):2737- 47.
20. Hudson M, Satoh M, Chan JYF, Tatibouet S, Mehra S, Baron M, et al. Prevalence and clinical profiles of « autoantibody-negative » systemic sclerosis subjects. *Clin Exp Rheumatol.* déc 2014;32(6 Suppl 86):S - 127- 32.
21. Salazar GA, Assassi S, Wigley F, Hummers L, Varga J, Hinchcliff M, et al. Antinuclear antibody-negative systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* juin 2015;44(6):680- 6.
22. Hoogenraad CC, Akhmanova A, Howell SA, Dortland BR, De Zeeuw CI, Willemsen R, et al. Mammalian Golgi-associated Bicaudal-D2 functions in the dynein-dynactin pathway by interacting with these complexes. *EMBO J.* 1 août 2001;20(15):4041- 54.
23. Fritzler MJ, Choi MY. Editorial: Are Autoantibodies Involved in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis? *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. sept 2016;68(9):2067- 70.
24. Gabrielli A, Svegliati S, Moroncini G, Avvedimento EV. Pathogenic autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Immunol.* déc 2007;19(6):640- 5.
25. Senécal J-L, Hénault J, Raymond Y. The pathogenic role of autoantibodies to nuclear autoantigens in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol.* sept 2005;32(9):1643- 9.

VI. CONCLUSION

Les différents auto-anticorps de la ScS sont associés à des **formes cliniques différentes** de la maladie, avec atteintes d'organe et **pronostics différents**. Leur détection permet donc une meilleure appréhension du devenir évolutif de chaque patient afin d'adapter la surveillance et de débiter précocement un traitement en cas d'atteinte d'organe. Cette **prise en charge personnalisée** peut permettre d'améliorer la survie des patients.

L'**anti-BICD2** représente un nouvel anticorps spécifique de la sclérodermie. La **prévalence** des anticorps anti-BICD2 est de **6,6 %** dans notre étude, contre 17,2 à 32 % dans d'autres études. Ces différences sont probablement en lien avec l'utilisation de méthodes de détection et substrats différents.

L'anti-BICD2 est le plus souvent retrouvé en **association avec d'autres anticorps, notamment les anti-centromères**, avec un profil clinique similaire. Les patients **positifs uniquement pour les anticorps anti-BICD2** semblent avoir un **profil clinique différent**, avec l'association à une **atteinte cutanée diffuse et un score de Rodnan modifié plus élevé** dans notre étude. Dans une étude Canadienne, les anticorps anti-BICD2 isolés sont associés à une atteinte pulmonaire interstitielle et à une atteinte musculaire.

Perspectives :

- Améliorer et standardiser la technique de détection des anticorps anti-BICD2,
- Mieux caractériser le profil clinique associé aux anticorps anti-BICD2 : une nouvelle analyse de notre étude avec inclusion d'environ 200 patients supplémentaires est prévue prochainement,
- Evaluer le pronostic des patients porteurs d'anticorps anti-BICD2 en réalisant une étude longitudinale de survie.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primer*. 23 2015;1:15002.
2. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 7 mai 2009;360(19):1989- 2003.
3. Chiffлот H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. févr 2008;37(4):223- 35.
4. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillevin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatol Oxf Engl*. sept 2004;43(9):1129- 37.
5. El Adssi H, Cirstea D, Virion J-M, Guillemin F, de Korwin J-D. Estimating the prevalence of systemic sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method. *Semin Arthritis Rheum*. avr 2013;42(5):530- 8.
6. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol*. mars 2012;24(2):165- 70.
7. Rubio-Rivas M, Moreno R, Corbella X. Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. mars 2017;36(3):569- 82.
8. Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:509- 37.
9. Arnett FC, Gourh P, Shete S, Ahn CW, Honey RE, Agarwal SK, et al. Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls. *Ann Rheum Dis*. 12 juill 2010;69(5):822- 7.
10. Denton CP. Advances in pathogenesis and treatment of systemic sclerosis. *Clin Med Lond Engl*. févr 2016;16(1):55- 60.
11. Stern EP, Denton CP. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. août 2015;41(3):367- 82.
12. Zochling J, Newell F, Charlesworth JC, Leo P, Stankovich J, Cortes A, et al. An Immunochip-based interrogation of scleroderma susceptibility variants identifies a novel association at DNASE1L3. *Arthritis Res Ther [Internet]*. 2014;16(5).
13. Gourh P, Arnett FC, Tan FK, Assassi S, Divecha D, Paz G, et al. Association of TNFSF4 (OX40L) polymorphisms with susceptibility to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1 mars 2010;69(3):550- 5.

14. Rueda B, Broen J, Simeon C, Hesselstrand R, Diaz B, Suárez H, et al. The STAT4 gene influences the genetic predisposition to systemic sclerosis phenotype. *Hum Mol Genet.* 1 juin 2009;18(11):2071- 7.
15. Dieudé P, Guedj M, Wipff J, Avouac J, Fajardy I, Diot E, et al. Association between the IRF5 rs2004640 functional polymorphism and systemic sclerosis: A new perspective for pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum.* 1 janv 2009;60(1):225- 33.
16. Dieudé P, Guedj M, Wipff J, Ruiz B, Hachulla E, Diot E, et al. STAT4 is a genetic risk factor for systemic sclerosis having additive effects with IRF5 on disease susceptibility and related pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum.* 1 août 2009;60(8):2472- 9.
17. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet Lond Engl.* 7 oct 2017;390(10103):1685- 99.
18. Gabrielli A, Svegliati S, Moroncini G, Avvedimento EV. Pathogenic autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Immunol.* déc 2007;19(6):640- 5.
19. Stifano G, Christmann RB. Macrophage Involvement in Systemic Sclerosis: Do We Need More Evidence? *Curr Rheumatol Rep.* 1 janv 2016;18(1):2.
20. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest.* 1 mars 2007;117(3):557- 67.
21. Leroy-Colavolpe V. Évaluation des troubles de la pigmentation dans la sclérodermie systémique : étude rétrospective d'une cohorte de 239 patients. 3 oct 2017;79.
22. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* févr 1988;15(2):202- 5.
23. Medsger TA. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being. *Rheum Dis Clin North Am.* mai 2003;29(2):255- 73, vi.
24. Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 1 août 2003;48(8):2246- 55.
25. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis.* juill 2007;66(7):940- 4.
26. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1897- 905.
27. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol Oxf Engl.* juin 2012;51(6):1017- 26.

28. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* mai 1980;23(5):581- 90.
29. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primer.* 23 2015;1:15002.
30. 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.* nov 2013;65(11):2737- 47.
31. Carwile LeRoy, E & M. Black, C & Fleischmajer, R & Jablonska, Stefania & TR, Krieg & Medsger, Jr, Thomas & and Rowell, N & Wollheim, Frank. (1988). Scleroderma (Systemic Sclerosis): Classification, Subsets and Pathogenesis. *The Journal of rheumatology.* 15. 202-5.
32. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* juill 2001;28(7):1573- 6.
33. 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.* mars 2011;70(3):476- 81.
34. Haute Autorité de Santé. Protocole National de Diagnostic et de Soins. PNDS 2017. Sclérodermie Systémique. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/pnds_sclerodermie_web.pdf.
35. Kayser C, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis: unanswered questions. *Front Immunol.* 2015;6:167.
36. Chan EKL, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PLC, et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns 2014-2015. *Front Immunol.* 2015;6:412.
37. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* janv 2013;12(3):340- 54.
38. Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, Friedman AW, Aguilar MB, Lisse J, et al. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum.* avr 2001;30(5):332- 46.
39. Sobanski V, Dauchet L, Lefèvre G, Lambert M, Morell-Dubois S, Sy T, et al. Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis: New data from a French cohort and a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* févr 2014;66(2):407- 17.
40. Lazzaroni M-G, Cavazzana I, Colombo E, Dobrota R, Hernandez J, Hesselstrand R, et al. Malignancies in Patients with Anti-RNA Polymerase III Antibodies and Systemic Sclerosis: Analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Cohort and Possible Recommendations for Screening. *J Rheumatol.* 1 mai 2017;44(5):639- 47.

41. Hachulla E, Dubucquoi S. [Nuclear auto-antibodies: a useful tool for the diagnosis, the classification and the prognosis of systemic sclerosis]. *Rev Med Interne*. juin 2004;25(6):442- 7.
42. Kuwana M. Circulating Anti-Nuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: Utility in Diagnosis and Disease Subsetting. *J Nippon Med Sch Nippon Ika Daigaku Zasshi*. 2017;84(2):56- 63.
43. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(2):80- 93.
44. Cepeda EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol*. nov 2004;16(6):723- 32.
45. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol*. janv 2010;37(1):42- 53.
46. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(2):112- 6.
47. Sato S, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Takehara K. Clinical significance of anti-topoisomerase I antibody levels determined by ELISA in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 1 oct 2001;40(10):1135- 40.
48. Radić M, Martinović Kaliterna D, Ljutić D. The level of anti-topoisomerase I antibodies highly correlates with metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints flexion contractures in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. août 2006;24(4):407- 12.
49. Hu Paul Q, Fertig Noreen, Medsger Thomas A, Wright Timothy M. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 6 mai 2003;48(5):1363- 73.
50. Tramposch HD, Smith CD, Senecal JL, Rothfield N. A long-term longitudinal study of anticentromere antibodies. *Arthritis Rheum*. févr 1984;27(2):121- 4.
51. Nihtyanova SI, Parker JC, Black CM, Bunn CC, Denton CP. A longitudinal study of anti-RNA polymerase III antibody levels in systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl*. oct 2009;48(10):1218- 21.
52. Kuwana Masataka, Kaburaki Junichi, Mimori Tsuneyo, Kawakami Yutaka, Tojo Takeshi. Longitudinal analysis of autoantibody response to topoisomerase I in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2 avr 2001;43(5):1074- 84.
53. Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, Shah AA, Chighizola C, Denton CP, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 14 févr 2014;16(1):R53.
54. Shah Ami A, Rosen Antony, Hummers Laura, Wigley Fredrick, Casciola-Rosen Livia. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum*. 6 mai 2010;62(9):2787- 95.

55. Joseph CG, Darrah E, Shah AA, Skora AD, Casciola-Rosen LA, Wigley FM, et al. Association of the Autoimmune Disease Scleroderma with an Immunologic Response to Cancer. *Science*. 10 janv 2014;343(6167):152- 7.
56. Shah AA, Xu G, Rosen A, Hummers LK, Wigley FM, Elledge SJ, et al. Brief Report: Anti-RNPC-3 Antibodies As a Marker of Cancer-Associated Scleroderma. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. juin 2017;69(6):1306- 12.
57. Fertig N, Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Kuwana M, Lucas M, Medsger TA, et al. Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: a new serologic marker associated with pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum*. 15 juill 2009;61(7):958- 65.
58. Kaji K, Fertig N, Medsger TA, Satoh T, Hoshino K, Hamaguchi Y, et al. Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: a novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement. *Arthritis Care Res*. avr 2014;66(4):575- 84.
59. D'Aoust J, Hudson M, Tatibouet S, Wick J, Canadian Scleroderma Research Group, Mahler M, et al. Clinical and serologic correlates of anti-PM/Scl antibodies in systemic sclerosis: a multicenter study of 763 patients. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. juin 2014;66(6):1608- 15.
60. Ulanet DB, Wigley FM, Gelber AC, Rosen A. Autoantibodies against B23, a nucleolar phosphoprotein, occur in scleroderma and are associated with pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 15 févr 2003;49(1):85- 92.
61. Senécal J-L, Hénault J, Raymond Y. The pathogenic role of autoantibodies to nuclear autoantigens in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol*. sept 2005;32(9):1643- 9.
62. Hénault J, Tremblay M, Clément I, Raymond Y, Senécal J-L. Direct binding of anti-DNA topoisomerase I autoantibodies to the cell surface of fibroblasts in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1 oct 2004;50(10):3265- 74.
63. Hénault Jill, Robitaille Geneviève, Senécal Jean-Luc, Raymond Yves. DNA topoisomerase I binding to fibroblasts induces monocyte adhesion and activation in the presence of anti-topoisomerase I autoantibodies from systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum*. 28 févr 2006;54(3):963- 73.
64. Choi MY, Fritzler MJ. Progress in understanding the diagnostic and pathogenic role of autoantibodies associated with systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. nov 2016;28(6):586- 94.
65. Kill A, Riemekasten G. Functional autoantibodies in systemic sclerosis pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep*. mai 2015;17(5):34.
66. Günther J, Rademacher J, van Laar JM, Siegert E, Riemekasten G. Functional autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Immunopathol*. sept 2015;37(5):529- 42.
67. Fritzler MJ, Choi MY. Editorial: Are Autoantibodies Involved in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis? *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. sept 2016;68(9):2067- 70.

68. Salazar GA, Assassi S, Wigley F, Hummers L, Varga J, Hinchcliff M, et al. Antinuclear antibody-negative systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* juin 2015;44(6):680- 6.
69. Hudson M, Satoh M, Chan JYF, Tatibouet S, Mehra S, Baron M, et al. Prevalence and clinical profiles of « autoantibody-negative » systemic sclerosis subjects. *Clin Exp Rheumatol.* déc 2014;32(6 Suppl 86):S - 127- 32.
70. Hoogenraad CC, Wulf P, Schiefermeier N, Stepanova T, Galjart N, Small JV, et al. Bicaudal D induces selective dynein-mediated microtubule minus end-directed transport. *EMBO J.* 17 nov 2003;22(22):6004- 15.
71. Hoogenraad CC, Akhmanova A, Howell SA, Dortland BR, De Zeeuw CI, Willemsen R, et al. Mammalian Golgi-associated Bicaudal-D2 functions in the dynein-dynactin pathway by interacting with these complexes. *EMBO J.* 1 août 2001;20(15):4041- 54.
72. Schlager MA, Hoang HT, Urnavicius L, Bullock SL, Carter AP. In vitro reconstitution of a highly processive recombinant human dynein complex. *EMBO J.* 1 sept 2014;33(17):1855- 68.
73. Souza PVS, Pinto WBVR, Aivazoglou LU, Cardoso FN, Aihara AY, Yamada AF, et al. Distal myopathy due to BICD2 mutations. *Clin Neurol Neurosurg.* févr 2018;165:47- 9.
74. Peeters K, Litvinenko I, Asselbergh B, Almeida-Souza L, Chamova T, Geuens T, et al. Molecular defects in the motor adaptor BICD2 cause proximal spinal muscular atrophy with autosomal-dominant inheritance. *Am J Hum Genet.* 6 juin 2013;92(6):955- 64.
75. Oates EC, Rossor AM, Hafezparast M, Gonzalez M, Speziani F, MacArthur DG, et al. Mutations in BICD2 cause dominant congenital spinal muscular atrophy and hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet.* 6 juin 2013;92(6):965- 73.
76. Neveling K, Martinez-Carrera LA, Hölker I, Heister A, Verrips A, Hosseini-Barkooie SM, et al. Mutations in BICD2, which encodes a golgin and important motor adaptor, cause congenital autosomal-dominant spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet.* 6 juin 2013;92(6):946- 54.
77. Lipka J, Kuijpers M, Jaworski J, Hoogenraad CC. Mutations in cytoplasmic dynein and its regulators cause malformations of cortical development and neurodegenerative diseases. *Biochem Soc Trans.* déc 2013;41(6):1605- 12.
78. Peter Schulz-Knappe, Hans-Dieter Zucht, Petra Budde, Heike Göhler, Daniel Wirtz, Johannes Schulte-Pelkum, Stefan Vordenbäumen, Torsten Witte and Prof. Dr. Matthias Schneider. High-Throughput Screening Discovers Multiple Novel Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus, Systemic Sclerosis and Sjogrens Syndrome (abstract). *Arthritis Rheumatol* 28 sept 2016; 68 (suppl 10).
79. Johannes Schulte-Pelkum, Petra Budde, Hans-Dieter Zucht, Daniel Wirtz, Peter Schulz-Knappe, Oliver Distler, Suzana Jordan, Nicolas Hunzelmann, Matthias Schneider and Britta Maurer. Validation of Novel Biomarker Candidates for Systemic Sclerosis (abstract). *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 (suppl 10).
80. Johannes Schulte-Pelkum, Daniel Wirtz, Petra Budde, Hans-Dieter Zucht, Peter Schulz-Knappe, Prof. Dr. Matthias Schneider, Suzana Jordan, Oliver Distler, Britta Maurer and

Nicolas Hunzelmann. The Novel Anti-BICD2 Autoantibody Potentially Predicts a Favorable Disease Course in SSc (abstract). *Arthritis Rheumatol*; 68 (suppl 10).

81. Fritzier MJ, Hudson M, Choi MY, Mahler M, Wang M, Bentow C, et al. Bicaudal D2 is a novel autoantibody target in systemic sclerosis that shares a key epitope with CENP-A but has a distinct clinical phenotype. *Autoimmun Rev*. 31 janv 2018.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous, ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Etude des anticorps anti-BICD2 dans la cohorte Aquitaine de sclérodémie systémique “Vasculopathy, Inflammation and Systemic Sclerosis” (VISS).

RESUME :

Introduction : La sclérodémie systémique (ScS) est une maladie auto-immune avec présence d'anticorps spécifiques dans plus de 95 % des cas, associés à différentes formes cliniques et différents pronostics. La détection de ces auto-anticorps permet un diagnostic précoce de la ScS avant le développement des complications d'organe, et aide à l'évaluation du pronostic, afin d'adapter la surveillance et le traitement, et d'améliorer la survie. Récemment, un nouvel auto-anticorps a été identifié dirigé contre la protéine Bicaudal D2 Protein (BICD2). L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence et les associations cliniques de l'anticorps anti-BICD2 sur une cohorte Aquitaine de ScS.

Méthodes : 197 patients de la cohorte Aquitaine “Vasculopathy, Inflammation and Systemic Sclerosis” (VISS) du CHU de Bordeaux, ont été inclus. Les anticorps anti-BICD2, et les autres anticorps associés à la ScS (anti-centromères, -topoisomérase I, -ARN polymérase III, -Th/To, -Ku, -U1RNP, -Pm/Scl...) étaient recherchés sur le serum des patients, grâce à un kit de détection développé par Inova Diagnostics (San Diego, USA).

Résultats : Sur les 197 patients inclus, la prévalence des anticorps anti-BICD2 était de 6.6% (N = 13). 10/13 correspondaient à des anticorps “cross-réactifs” anti-BICD2/anti-CENP-A reconnaissant un épitope similaire de la protéine BICD2 et de la protéine centromérique A. 3/13 avaient des anticorps anti-BICD2 recombinants spécifiques dirigés contre un autre épitope de BICD2 qui n'a pas encore été identifié. 1/13 avait des anticorps anti-BICD2 recombinants spécifiques isolés sans autre anticorps associé à la ScS. Les anticorps anti-BICD2 recombinants spécifiques étaient associés à la forme diffuse (p=0,013) et un score de Rodnan modifié plus élevé (p=0,009). Les anticorps anti-BICD2 recombinants spécifiques isolés sans autre anticorps associé à la ScS étaient associés à un score de Rodnan modifié plus élevé (p=0,024).

Conclusion : Notre étude confirme la présence des anticorps anti-BICD2 dans la ScS, isolés ou associés à d'autres auto-anticorps. Les anticorps anti-BICD2 isolés sans autre auto-anticorps de la ScS sont associés à la forme diffuse et à un score de Rodnan modifié plus élevé. La détection des anticorps anti-BICD2 peut aider à l'évaluation du phénotype clinique et du pronostic de la ScS, pour permettre une prise en charge adaptée. D'autres études sont nécessaires pour préciser la prévalence des anti-BICD2 dans la ScS et mieux caractériser les phénotypes cliniques associés.

Prevalence and clinical signification of anti-BICD2 autoantibodies in a French cohort of systemic sclerosis patients.

DISCIPLINE : Médecine interne

MOTS CLES : Sclérodémie systémique, Anticorps, BICD2, Maladies auto-immunes et inflammatoires

UFR des Sciences Médicales, Université de Bordeaux
146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex