

# COMMENT J'EXPLORE...

## la piste toxique revisitée des sclérodermies

P. QUATRESOOZ (1), P. PAQUET (2), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (3), G.E. PIÉRARD (4)

**RÉSUMÉ :** Les sclérodermies représentent un groupe de maladies aux présentations cliniques diversifiées, et dont le pronostic évolutif est très différent d'une forme à l'autre. Les origines des diverses formes de la maladie sont mal connues. Une influence toxique a été mise en exergue plus particulièrement pour la sclérodermie systémique progressive. Cependant, l'imputabilité des agents chimiques mis en cause n'est pas toujours établie formellement.

**MOTS CLÉS :** *Connectivité – Sclérodermie – Silice - Toxique*

Il existe plusieurs formes de sclérodermie dont l'origine et le devenir sont très différents, mais qui restent unies par un aspect histologique et une pathogénie similaires. Les localisations cutanées sont fréquentes, voire même spécifiques selon les types de sclérodermie.

### SCLÉRODERMIES SYSTÉMIQUES

Parmi les formes systémiques de la maladie, la plus typique est la sclérodermie progressive qui débute souvent par un syndrome de Raynaud qui se complique quelques mois ou années plus tard par une sclérose dermique des doigts et des orteils aboutissant à une sclérodactylie. L'évolution peut ensuite progresser vers des ulcérations torpides, des résorptions osseuses et un état de momification des extrémités digitales (Fig. 1). La face est atteinte plus ou moins rapidement avec une disparition de la mimique, un effilement du nez et un rétrécissement de l'ouverture de la bouche. Il en résulte un aspect figé du visage qui est typique de la sclérodermie progressive systémique (Fig. 2). Dans les formes les plus sévères, tout le tégument est progressivement impliqué par le processus scléreux. Une hétérochromie, formée d'un assemblage de macules hyper- et hypo-pigmentées est communément présente (Fig. 3). Elle est différente de celle accompagnant les connectivites intriquées des sujets à peau noire, où les zones achromiques arrondies sont centrées par une zone périfolliculaire respectée. Cet aspect reflète une caractéristique physiologique de la pigmentation cutanée (1).

L'association de télangiectasies et de concrétions calcaires au syndrome de Raynaud et à la sclérodactylie réalise le syndrome CREST.

L'atteinte extra-cutanée intéresse l'œsophage et parfois le reste du tube digestif, l'appareil respiratoire (pneumopathie interstitielle), les reins et le cœur. Des signes musculaires peuvent être associés aux manifestations cutanées posant des

HOW I EXPLORE ... THE REVISITED TOXIC PATH OF SCLERODERMA

**SUMMARY :** The name scleroderma is given to a spectrum of diseases which differ clinically and bear different prognostic risks. The origins of the various forms of the disease are unclear. A toxic influence has been suggested, particularly for the progressive systemic scleroderma. However, the imputability of the suspected chemicals often remains unsettled.

**KEYWORDS :** *Scleroderma – Connective tissue disorder – Silica - Toxic*

problèmes de diagnostic différentiel difficile avec la dermatomyosite.

La sclérodermie œdémateuse débute par un œdème étendu qui succède habituellement à un épisode infectieux. Cet état évolue vers la sclérose dans un tableau de sclérodermie diffuse. L'affection doit être distinguée d'un sclérodème de Buschke qui débute habituellement au niveau de la nuque et du cou et qui a une évolution descendante vers le tronc et les membres tout en respectant les mains et les pieds. Ce syndrome a le plus souvent une évolution favorable avec une régression spontanée après quelques mois. La sclérodermie diffuse aiguë, parfois qualifiée de maligne, est une forme différente caractérisée par l'apparition d'une sclérose diffuse cutanéoviscérale, sans phénomène de Raynaud.

Dans toutes ces formes de sclérodermie systémique, la sévérité de l'atteinte cutanée peut être quantifiée objectivement (2-4). L'évaluation des propriétés mécaniques de la peau sclérosée peut être considérée comme un indice de l'évolution de la maladie et d'une éventuelle amélioration thérapeutique.

### SCLÉRODERMIES LOCALISÉES

#### • *Forme en plaque ou morphée*

La morphée atteint habituellement l'adulte, mais parfois aussi l'enfant. La plaque débute par un érythème d'aspect brillant, dont le centre blanchit et s'indure. A la phase d'état, la plaque mesure souvent un à dix centimètres de diamètre. Elle a une couleur allant du blanc nacré au jaune cireux, elle est de consistance dure et entourée d'un anneau érythémateux évolutif appelé «lilac ring».

La plaque sclérodermique se stabilise habituellement après quelques années d'évolution. Les formes multiples sont quelquefois le témoin d'une atteinte systémique (Fig. 4). Un aspect particulier de diagnostic plus difficile est celui de la plaque pigmentée d'emblée, peu atrophique et non scléreuse, correspondant à la maladie de Pierini et Pasini.

(1) Maître de Conférence, Chef de Laboratoire, (2) Maître de Conférence, Chercheur qualifié, (3) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (4) Chargé de Cours, Chef de service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie, Liège.



Figure 1 : Sclérodactylie avec petite nécrose de l'extrémité de l'index droit.



Figure 2 : Aspect typique du visage au cours de la sclérodémie progressive systémique.



Figure 3 : Atteinte cutanée du tronc avec hétérochromie (sclérodémie progressive systémique).



Figure 4 : Morphée généralisée



Figure 5 : Sclérodémie en bande.

Le diagnostic différentiel doit être établi avec une borreliose. Il s'agit là d'un problème sémantique car d'aucuns pensent que certaines morpées sont la conséquence d'une infection par *Borrelia*.

#### • *Forme en bandes*

Les sclérodémies en bandes réalisent l'aspect dit monomélisque lorsqu'un seul membre est atteint (Fig. 5) (5). Elles peuvent être graves par leurs conséquences fonctionnelles en raison de l'atteinte musculaire sous-jacente qui aboutit à l'atrophie du membre.

Elles réalisent l'aspect «en coup de sabre» sur le front et le cuir chevelu. Des calcifications cérébrales et des troubles neurologiques complètent souvent ce tableau. L'atteinte de l'ensemble d'une hémiface correspond à l'hémi-atrophie faciale de Romberg. Cette atteinte est volontiers accompagnée d'autres lésions de sclérodémie, en particulier en plaques, à d'autres endroits du corps.

#### ASPECTS DERMATOPATHOLOGIQUES

L'histologie des sclérodémies à leur phase d'état est univoque, combinant une atrophie épidermique, une sclérose dermique, et un infiltrat lymphocytaire dermo-hypodermique qui s'amenuise pour disparaître au cours de l'évolution au profit de la sclérose (6). Quelques polynucléaires éosinophiles peuvent être présents. La composition cellulaire du derme évolue dans le décours de la maladie. Dans la phase initiale, en particulier au niveau du «lilac ring» ceinturant

une morphée, on constate une augmentation de la densité des dendrocytes dermiques de type I reconnus pour leur immunoréactivité pour le Facteur XIIIa (7). Par la suite, lorsque la sclérose s'installe, ces cellules se raréfient et leur taille se réduit considérablement. Les dendrocytes dermiques de type II reconnus par leur immunoréactivité pour le CD34 disparaissent eux aussi progressivement du derme.

## ETIOLOGIE

### A. PISTE ÉTIOLOGIQUE IMMUNOLOGIQUE

La sclérodémie se caractérise par une production excessive de collagène et d'autres composants de la matrice extracellulaire qui se combine à des altérations de l'endothélium microvasculaire et à des anomalies immunologiques. Dans la sclérodémie systémique, des auto-anticorps de la classe des IgG paraissent se fixer sur les récepteurs du PDGF (platelet-derived growth factor) présents à la surface des fibroblastes. Il en résulte que des espèces réactives de l'oxygène s'accumulent dans les fibroblastes, ce qui transmet des signaux activant l'expression de gènes du collagène de type I. On assiste également à la conversion phénotypique des fibroblastes en myofibroblastes. Selon cette hypothèse, l'activation des récepteurs au PDGF par des auto-anticorps dans la sclérodémie systémique jouerait un rôle pathogène majeur. Ce type d'anticorps n'est pas retrouvé dans d'autres connectivites auto-immunes. En revanche, ils sont présents chez des patients développant une réaction tardive sclérodermiforme du greffon contre l'hôte.

### B. PISTE ÉTIOLOGIQUE TOXIQUE

Les réponses aux questions étiologiques relatives aux diverses formes de sclérodémie restent souvent évasives. Diverses hypothèses infectieuses et toxiques ont alimenté des controverses. Le rôle déclenchant de quelques xénobiotiques de l'environnement a été défendu par certaines études épidémiologiques. L'imputabilité d'agents chimiques bien particuliers est parfois très suggestive sans être toujours formellement prouvée. Parfois, elle est au centre de controverses très animées.

#### • Silice

Le silice est le composant qui a été le plus souvent incriminé être à l'origine d'une sclérodémie systémique. Historiquement, cette association a d'abord été remarquée chez les tailleurs de pierre et ensuite chez les mineurs. D'autres professions manipulant des débris de roche ou du talc ont également été rapportées être à risque de cette affection. Cette sclérodémie systémique est à prédominance masculine. L'inhalation

de poussières de silice pendant plusieurs années serait responsable de cette sclérodémie associée ou non à une silicose (8, 9). Les lésions pulmonaires sont d'autant plus redoutables qu'elles s'associent à une silicose dans le syndrome Erasmus (10, 11).

Dans le cas particulier des prothésistes dentaires, les poussières inhalées contiennent, en plus de la silice, des particules métalliques. Dans cette profession, la contribution du chlorure de vinyle et de résines époxy a été également incriminée (11).

Le pouvoir pathogène de la silice est attribué au dioxyde de silicium (SiO<sub>2</sub>). La cellule cible est le monocyte-macrophage qui subit un effet cytotoxique. Suite à la mort cellulaire, les particules inertes sont relarguées avant d'être à nouveau phagocytées par d'autres macrophages, ce qui perpétue le processus. De plus, des enzymes lysosomiales et des cytokines sont libérées, stimulant les fibroblastes et leurs activités biosynthétiques (8, 10, 12). Une partie du matériel inhalé peut être véhiculé par les voies sanguine et lymphatique vers d'autres organes, ce qui rend compte de l'atteinte systémique. De plus le SiO<sub>2</sub> induirait des phénomènes d'auto-immunité et la production d'anticorps antinucléaires.

#### • Silicone

La silicone est un produit de synthèse constitué d'un enchaînement linéaire répétitif de silicium et d'oxygène. Ses usages sont multiples, allant de la lubrification à l'isolation, au collage. Des polymères organo-siliconés sont utilisés en médecine pour diverses prothèses et dans les seringues. Ce sont les composants majeurs utilisés pour les implants mammaires.

Bien qu'inerte chimiquement, la silicone n'est pas biologiquement inactive (13). A l'époque où la forme liquide de silicone était injectée pour augmenter le volume mammaire, des réactions inflammatoires de type xénique (siliconome) pouvaient déclencher une pseudomastite avec adénopathies satellites. Des manifestations systémiques dysimmunitaires de type connectivite, en particulier des sclérodémies ont été également rapportées.

L'apparition des implants mammaires formés de polymères siliconés a été suivie d'observations similaires de sclérodémies (14) et de connectivites inclassables regroupées dans le cadre de la «maladie humaine à l'adjuvant» (10). Des siliconomes ont été également rapportés lorsque la poche en élastomère laissait sourdre le gel de silicone dans les tissus avoisinants. La silicone migrerait à distance constituant alors des granulomes hépatiques, spléniques, rénaux, ....

Des études épidémiologiques ont conduit à des conclusions dubitatives au sujet de l'association avec une sclérodémie. Le caractère non fortuit

de l'association entre silicone et sclérodémie systémique n'est en effet pas certain (15).

- *Solvants organiques*

L'inhalation de solvants organiques ou leur contact avec la peau ont été incriminés dans l'induction de sclérodémies (16-19). Les hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène, xylène, white spirit) seraient responsables d'une sclérose au niveau des zones cutanées en contact avec ces solvants. Les dérivés chlorés des hydrocarbures (trichloréthylène, perchloréthylène, trichloréthane) induiraient des lésions cutanées scléreuse similaires à celles induites par le chlorure de vinyle. Leurs métabolites toxiques pourraient avoir des conséquences systémiques à type de sclérose. Certains hydrocarbures aliphatiques (naphta-N-hexane, hexachloréthane) seraient aussi à l'origine de sclérodémies cutanée ou systémique. L'ensemble de ces associations supposées se basent sur des observations cliniques et de quelques études épidémiologiques de sujets exposés (16-19).

- *Chlorure de vinyle*

Le chlorure de vinyle est un hydrocarbure aliphatique qui est utilisé sous une forme polymérisée, le chlorure de polyvinyle (PVC). Une acrosclérodémie avec syndrome de Raynaud et acro-ostéolyse des phalanges des doigts a été rapportée chez des ouvriers impliqués dans l'étape de polymérisation. Une extension systémique de la maladie a été rapportée (20, 21).

- *Résines époxy*

La polymérisation des résines époxy dans la fabrication industrielle de colle, vernis et peintures a été suggérée être responsable de sclérodémies acrales avec myalgies et arthralgies, sans syndrome de Raynaud ni atteinte viscérale (22).

- *Huile toxique espagnole*

Il y a un quart de siècle, un nouveau syndrome d'allure épidémique a touché l'Espagne. Des milliers de patients ont dû être hospitalisés et plus de 800 sont décédés dans un tableau de pneumopathie. Une origine toxique a été identifiée. Il s'agissait d'une huile de colza impropre à la consommation frauduleusement préparée à partir de lots préalablement dénaturés par l'aniline. L'agent causal présent après raffinage n'a pas été identifié.

Une à deux semaines après l'ingestion de l'huile, une pneumopathie interstitielle se développait, souvent associée à un rash morbilliforme. Dans les semaines suivantes, des myalgies intenses se développaient, ainsi que des complications thrombo-emboliques. Des lésions sclérodémiformes se révélaient après environ 6 mois d'évolution réalisant des tableaux de morphee ou de sclérodémie systémique. Une neuropathie

à prédominance motrice a également été identifiée (23-25).

- *L-tryptophane*

Le L-tryptophane a été vendu hors indication médicale dans des magasins dévolus à la diététique, aux régimes et aux compléments pour sportifs. Aucune preuve d'efficacité n'a été apportée aux revendications mercantiles. En revanche, des myalgies et une éosinophilie apparaissaient chez certains patients après environ 2 mois de ce régime. De nombreuses observations et des décès ont été rapportés (26). Dans près de la moitié des cas, des modifications sclérodémiformes sans phénomène de Raynaud se superposaient à l'atteinte musculaire. L'origine de ce syndrome a été attribuée à un contaminant toxique, le 1-1'-éthylène bis tryptophane, produit lors de la purification du tryptophane (27).

- *Cocaïne*

De très rares cas de sclérodémie systémique ont été rapportés chez des consommateurs de cocaïne. Les lésions pourraient être initiées par la vasoconstriction et la formation d'agrégats plaquettaires (28).

- *Pesticides*

Les pesticides ont été impliqués dans la genèse de sclérodémies systémiques (29, 30). Cette association est en attente d'études de confirmation.

## CONCLUSION

De nombreux xénobiotiques chimiques ont été suggérés être impliqués dans la genèse de sclérodémies systémiques ou de tableaux cliniques apparentés. Les seules certitudes à l'heure actuelle portent sur l'imputabilité de la silice et de l'huile toxique espagnole. La prudence est de mise pour beaucoup d'autres molécules. Certaines caractéristiques génétiques interviennent probablement dans un processus multifactoriel pour expliquer l'apparition inconstante de la maladie face à une même exposition. Il apparaît donc que des facteurs de l'environnement constituent vraisemblablement l'une des pièces du puzzle nécessaire à l'éclosion d'une sclérodémie ou d'un syndrome apparenté. Il paraît aujourd'hui essentiel de rechercher une exposition à un ou plusieurs toxiques afin, d'une part, d'interrompre le contact car des régressions sont possibles et, d'autre part, de compléter la liste non exhaustive des agents toxiques potentiellement possiblement impliqués.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Xhaufnaire-Uhoda E, Hermanns JF, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Highlighting the rim of perifollicular epidermal unit. *Eur J Dermatol*, 2006, **16**, 225-229.
2. Nikkels-Tassoudji N, Henry F, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Computerized evaluation of skin stiffening in scleroderma. *Eur J Clin Invest*, 1996, **26**, 457-460.
3. Piérard-Franchimont C, Nikkels-Tassoudji N, Lefèbvre P, Piérard GE.— Subclinical skin stiffening in adults suffering from type 1 diabetes mellitus. A comparison with Raynaud's syndrome. *J Med Eng Technol*, 1998, **22**, 206-210.
4. Fraiture AL, Henry F, Goffin V, Piérard GE.— Comment j'explore... une sclérodémie cutanée d'une manière non invasive. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 179-182.
5. Paquet P, Piérard GE.— Sclérodémie monomérique et calcipotriol topique. *Dermatol Actual*, 2002, **70**, 21-25.
6. Piérard GE.— Histological and rheological grading of cutaneous sclerosis in scleroderma. *Dermatologica*, 1989, **179**, 18-20.
7. Piérard GE, Arrese Estrada J, Piérard-Franchimont C, Deleixhe-Mauhin F.— Is there a link between dendrocytes, fibrosis and sclerosis ? *Dermatologica*, 1990, **181**, 264-265.
8. Hausteuf UF, Ziegler V, Hermann K, et al.— Silica-induced scleroderma. *J Am Acad Dermatol*, 1990, **22**, 444-448.
9. Bovenzi M, Barbone F, Pisa FE, et al.— A case-control study of occupational exposures and systemic sclerosis. *Int Arch Occup Environ Health*, 2004, **77**, 10-16.
10. Rodnan GP, Benedek TG, Medsger TA, Cammarata RJ.— The association of progressive systemic sclerosis (scleroderma) with coal miner's pneumoconiosis and other forms of silicosis. *Ann Intern Med*, 1967, **66**, 323-334.
11. Caux F, Chosidow O, De Cremoux H, et al.— Le prothésiste dentaire, un sujet à risque de syndrome d'Erasmus. *Ann Dermatol Venereol*, 1991, **118**, 301-304.
12. Englert HS, Davis K, O'Connor H, et al.— Male systemic sclerosis and occupational silica exposure : a population-based study. *Aust NZ J Med*, 2000, **30**, 215-230.
13. Lapière ChM, Piérard GE, Hermanns JF, Lefèbvre P.— Unusual extensive granulomatosis after long term use of plastic syringes for insulin injections. *Dermatologica*, 1982, **165**, 580-590.
14. Spiera H, Kerr LD.— Scleroderma following implantation : a cumulative experience of 11 cases. *J Rheumatol*, 1993, **20**, 958-961.
15. Silverman BG, Brown SL, Bright RA, et al.— Reported complications of silicone gel breast implants : an epidemiologic review. *Ann Intern Med*, 1996, **124**, 744-756.
16. Nietert PJ, Sutherland SE, Silver RM, et al.— Is occupational organic solvent exposure a risk factor for scleroderma ? *Arthritis Rheum*, 1998, **41**, 1111-1118.
17. Aryal BJ, Khuder SA, Schaub EA.— Meta-analysis of systemic sclerosis and exposure to solvents. *Am J Ind Med*, 2001, **40**, 271-274.
18. Maître A, Hours M, Bonnetterre V, et al.— Systemic sclerosis and occupational risk factors : role of solvents and cleaning products. *J Rheumatol*, 2004, **31**, 2395-2401.
19. Magnant J, De Monte M, Guilmot JI, et al.— Relationship between occupational risk factors and severity markers of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2005, **32**, 1713-1718.
20. Black C, Pereira S, McWhirter A, et al.— Genetic susceptibility to scleroderma-like syndrome in symptomatic and asymptomatic workers exposed to vinyl chloride. *J Rheumatol*, 1986, **13**, 1059-1062.
21. Fontana L, Baietto M, Becker F, Catilina P.— Etude clinique et capillaroscopique de phénomènes de Raynaud chez des retraités anciennement exposés au chlorure de vinyle monomère. *J Mal Vasc*, 1995, **20**, 268-273.
22. Yamakage A, Ishikawa H, Saito Y, Hattori A.— Occupational scleroderma-like disorder occurring in men engaged in the polymerisation of epoxy resins. *Dermatologica*, 1980, **161**, 33-44.
23. Mateo IM, Izquierdo M, Fernandez-Dapica MP, et al.— Toxic epidemic syndrome : musculoskeletal manifestations. *J Rheumatol*, 1984, **11**, 333-338.
24. Gilsanz V, Lopez Alvarez J, Serrano S, Simon J.— Evolution of the alimentary toxic oil syndrome due to ingestion of denatured rapeseed oil. *Arch Intern Med*, 1984, **144**, 254-256.
25. Alonso Ruiz A, Zea-Mendoza AC, Salazar-Vallinas JM, et al.— Toxic oil syndrome : syndrome with feature overlapping those of various forms of scleroderma. *Semin Arthritis Rheum*, 1986, **15**, 200-212.
26. Sullivan EA, Kamb ML, Jones JL, et al.— The natural history of eosinophilia-myalgia syndrome in a tryptophan-exposed cohort in South Carolina. *Arch Intern Med*, 1996, **156**, 973-979.
27. Mayeno AN, Lin F, Foote CS, et al.— Characterization of « Peak E », a novel amino acid associated with eosinophilia-myalgia syndrome. *Science*, 1990, **250**, 1707-1708.
28. Kilaru P, Kim W, Sequeira W.— Cocaine and scleroderma : is there an association ? *J Rheumatol*, 1991, **18**, 1753-1755.
29. Laing T, Gillespie B, Burns C, et al.— Risk factors for scleroderma among Michigan women. *Arthritis Rheum*, 1995, **38**, S341.
30. Schaeverbeke T, Hallé O, Moride Y, et al.— Systemic sclerosis and prolonged exposure to toxics. *Arthritis Rheum*, 1995, **38**, S332.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. P. Quatresooz, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.  
E-mail : pascale.quatresooz@chu.ulg.ac.be