

Revue générale

Actualités sur les morphées

RÉSUMÉ : Les morphées se caractérisent par une fibrose cutanée pouvant parfois toucher les tissus profonds (fascia, muscle, os). Deux pics d'incidence (enfance et âge adulte) et une prédominance féminine ont été confirmés par de récentes méta-analyses. Sur le plan immunitaire, l'inflammation initiale (IFN- γ , IL17A) évolue vers une fibrose stimulée par le TGF- β , avec l'IL6 jouant un rôle clé dans la différenciation Th17.

Les progrès diagnostiques incluent l'échographie haute fréquence, l'élastographie et des scores cliniques (LoTSS, MAM), permettant une évaluation plus précise de l'activité et des dommages de la maladie. Le traitement repose classiquement sur l'association méthotrexate-corticostéroïdes en cas de formes étendues ou sévères, avec l'émergence de nouvelles thérapeutiques (tocilizumab, inhibiteurs de JAK) en cas de forme réfractaire. Les séquelles esthétiques sont prises en charge par la chirurgie réparatrice (graisse autologue, lasers), et l'évaluation de la qualité de vie, souvent sous-estimée, progresse grâce à des outils dédiés comme le LoSQI.



A. TEBOUL
CCU-AH, service de Dermatologie et Allergologie,
Hôpital Tenon, PARIS.

Les morphées, également appelées sclérodermies localisées, désignent un groupe de maladies caractérisées par une fibrose affectant la peau et parfois les tissus sous-jacents (fascia, muscle, voire os dans les formes profondes). Contrairement à la sclérodermie systémique, avec laquelle elles partagent des similitudes cliniques et une physiopathologie en partie commune, l'atteinte extracutanée est généralement absente. Pourtant, leur impact clinique peut être majeur, avec un risque de séquelles esthétiques et fonctionnelles important et un retentissement psychosocial majeur. L'objectif de cette revue est de rassembler l'ensemble des données récentes de la littérature portant sur l'épidémiologie, la physiopathologie, les modalités diagnostiques, les avancées thérapeutiques et la gestion de la qualité de vie dans cette pathologie rare pour laquelle le dermatologue est en première ligne.

Données épidémiologiques récentes

Plusieurs travaux récents se sont attachés à préciser l'incidence et la prévalence

des morphées. Une étude récente [1] a analysé deux registres nord-américains pour estimer l'incidence et la prévalence de la maladie en population générale. Cette étude rapporte des taux d'incidence compris entre **1,37 et 1,49 cas pour 10 000 habitants par an**, sensiblement plus élevés que les précédentes estimations (environ 0,27 cas pour 10 000 habitants par an). La prévalence était, quant à elle, estimée entre 4,08 et 6,58 cas pour 10 000 habitants.

Dans ces mêmes cohortes, deux pics d'incidence se dégagent : l'un dans l'enfance (entre 2 et 14 ans, âge médian de 13,5 ans) et l'autre à l'âge adulte (entre 35 et 50 ans, âge médian de 43 ans), en accord avec les données déjà rapportées dans la littérature [2]. **La prédominance féminine** est nette, avec un ratio femme/homme variant de 2,6 : 1 à 6:1 selon les séries. Concernant les sous-types cliniques, plusieurs articles soulignent la prévalence plus importante de la **forme linéaire en pédiatrie** (19,5 % des cas) en comparaison de la population adulte (8,5 % des cas), ainsi qu'une proportion plus élevée de **l'atteinte de la tête et du cou chez l'enfant** (29,3 % des cas) par rapport à l'adulte (4,9 % des

cas). Toutes populations confondues, les formes en plaques sont les plus fréquentes (environ 68 % des cas). Les atteintes en plaques généralisées représentent, quant à elles, environ 18 % des cas [2].

Le retentissement des morphées sur le système musculosquelettique a été évalué dans une étude récente [3] et concernerait environ 26 % des patients, plus fréquemment chez l'enfant (32 %) que chez l'adulte (21 %), principalement sous forme de **limitation de l'amplitude articulaire, d'asymétrie de longueur de membres et de contractures musculaires**. Ces complications sont le plus souvent retrouvées dans les morphées linéaires ou généralisées et sont positivement associées à la profondeur de la fibrose.

On distingue également un sous-type particulier, les **morphées pansclérotiques**, caractérisées par une fibrose profonde pouvant atteindre le fascia, les muscles, voire l'os. Elles touchent principalement l'enfant et sont associées à une morbidité et mortalité très importantes. Elles se compliquent fréquemment d'atteintes extracutanées majeures (enraidissement articulaire, trouble ventilatoire restrictif) ainsi que d'un surrisque de carcinome épidermoïde cutané [4]. Plusieurs études génétiques, dont celle de Fiorentino *et al.* [5], ont démontré l'existence de **variants STAT4** liés à ces formes particulièrement sévères, ouvrant la voie à des pistes thérapeutiques prometteuses.

Outils d'évaluation clinique et paraclinique de l'activité

Les moyens diagnostiques et d'évaluation de l'activité de la maladie ont connu ces dernières années d'importantes améliorations, notamment grâce à l'imagerie.

L'échographie haute fréquence (≥ 18 MHz) permet d'objectiver l'épais-

seur du derme et la vascularisation, avec une sensibilité rapportée à plus de 90 % pour identifier des lésions actives et offre une évaluation objective de l'évolution sous traitement [6]. L'élastographie par ondes de cisaillement (*Shear Wave Elastography*, SWE) permet, pour sa part, d'évaluer précisément la raideur tissulaire, différenciant les lésions inflammatoires actives des lésions scléreuses ou atrophiques cicatricielles [7]. Pour les formes profondes ou atteignant le squelette cranio-facial, l'IRM peut être utile, bien que l'on préfère parfois **l'imagerie 3D stéréophotogrammétrique** chez l'enfant, afin de détecter des asymétries faciales subtiles et d'anticiper les séquelles orthopédiques [3].

Sur le plan clinique, la **quantification de l'activité et des dommages cutanés est standardisée** via des scores comme le LoSCAT (*Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool*), qui combine un score évaluant l'activité (mLoSSI) et un score évaluant les dommages séquellaires (LoSDI). Certaines équipes proposent d'autres échelles plus récentes.

Le LoTSS (*Localized Scleroderma Total Severity Scale*) inclut l'évaluation des atteintes extracutanées, comme l'atteinte musculosquelettique, le retentissement sur la croissance des membres, le retentissement cranio-facial et neurologique, ainsi que d'éventuelles autres atteintes d'organes. Il permet l'évaluation du retentissement global – non limité à la peau – et se révèle essentiel dans les formes linéaires juvéniles [8]. Le MAM (*Morphea Activity Measure*) insiste plutôt sur la progression lésionnelle et évalue plus précisément les signes cliniques d'activité (aspect violacé, atrophie évolutive), pour mieux distinguer les lésions actives des lésions cicatricielles [9]. Malgré ces scores, la **biopsie cutanée** demeure souvent l'élément diagnostique de référence en cas de doute clinique ou de présentation atypique.

Mécanismes physiopathologiques : état des lieux des connaissances

Les morphées se caractérisent avant tout par une cascade inflammatoire initiale, suivie d'un processus fibrosant. Les études récentes soulignent l'implication conjointe de facteurs impliquant l'endothélium des vaisseaux et une activation dérégulée de l'immunité. Divers facteurs déclenchants variés (traumatismes, infections...) sembleraient perturber la microcirculation et induire la **libération de cytokines** (IL4, IL6, TGF- β), favorisant l'activation fibroblastique et la surproduction de collagène (types I et III) [10].

Cette fibrose s'établit dans un contexte inflammatoire particulier avec un **déséquilibre complexe de la balance Th1/Th2** : une première phase Th1/Th17 (IFN- γ , IL17A) pro-inflammatoire semble précéder une seconde phase Th2 profibrosante [10]. Des analyses transcriptomiques semblent confirmer ce schéma en deux phases : les lésions actives manifestent une signature pro-inflammatoire (surexpression de CXCL9, CXCL10), tandis que les formes cicatricielles présentent une relative diminution des voies fibroprolifératives, notamment par rapport à la sclérodémie systémique [10].

Bien que moins impliqué que dans les mécanismes de la sclérodémie systémique, le TGF- β semble par ailleurs occuper un rôle central dans le développement de la fibrose : d'une part, il stimule la synthèse accrue de collagène en activant les myofibroblastes ; d'autre part, il inhibe les métalloprotéinases, compromettant la dégradation de la matrice extracellulaire [10-13].

Certains médiateurs et voies moléculaires viennent préciser ces mécanismes.

La **surexpression de TLR1/TLR2**, retrouvée dans la peau lésionnelle de patients atteints de morphées (jusqu'à 34 fois pour TLR1), serait impliquée dans la

Revue générale

production d'IL6 et d'IL17A, renforçant la boucle pro-inflammatoire [13].

Au niveau des cellules endothéliales, la voie JAG/NOTCH et des molécules comme SELE (impliquée dans l'adhésion vasculaire) ou l'IL33 semblent par ailleurs participer à la migration cellulaire et à l'activation fibroblastique [12].

Par ailleurs, l'élévation retrouvée de XIST, impliquée dans l'inactivation du chromosome X, pourrait expliquer, en partie, la prédominance féminine de la maladie [12].

Sur le plan génétique, il a été démontré que des variants gains de fonction de STAT4, et donc l'**activation de la voie JAK/STAT**, induisent une sécrétion excessive d'IL6 et d'IL17A, conduisant aux formes sévères dites pansclérotiques [5].

D'autres éléments comme les microARN (miR-7, miR-196a) et des modifications épigénétiques (méthylation) semblent alimenter la transition entre inflammation et fibrose [10, 14].

Récemment, plusieurs biomarqueurs (CXCL10, TNF- α) ont été identifiés comme possiblement utiles pour évaluer l'activité inflammatoire de la

maladie [11, 15]. Enfin, des approches de transcriptomique spatiale ont mis en évidence la colocalisation des macrophages et fibroblastes dans les zones de forte production collagénique [14], suggérant une interaction cruciale entre système immunitaire et matrice extracellulaire dans l'évolution de la morphee.

Dans l'ensemble, la **dérégulation endothéliale, l'inflammation et la surexpression de molécules pro-fibrosantes** semblent constituer les moteurs essentiels de la fibrose cutanée. Ces spécificités éclairent de nouvelles pistes thérapeutiques ciblées en complément des traitements conventionnels [9, 10, 12].

Prise en charge thérapeutique : recommandations et traitements innovants

Récemment, plusieurs sociétés savantes européennes ont proposé des recommandations de prise en charge des morphées [16, 17]. Elles s'accordent globalement sur une **stratégie par paliers, ajustée aux formes cliniques** et à la réponse aux traitements de première intention (**tableau I**). L'utilisation de traitements locaux (corticoïdes, tacroli-

mus) ou de la photothérapie (UVA1) est indiquée pour les lésions superficielles et/ou peu étendues ; l'utilisation de l'association méthotrexate et corticoïdes systémiques pour les formes étendues, linéaires ou de mauvais pronostic sur le plan fonctionnel [16, 17] ; et enfin l'utilisation de mycophénolate mofétil ou de nouvelles biothérapies (tocilizumab, abatacept, inhibiteurs JAK) dans les formes réfractaires et/ou pansclérotiques [5, 18-20].

Le **tocilizumab** (anti-IL6R) semble apporter un bénéfice dans la prise en charge des morphées sévères ou résistantes à la combinaison méthotrexate-corticostéroïdes : en effet, une revue systématique (26 patients analysés) rapporte une amélioration clinique chez 88,5 % des cas [19]. De même, **les inhibiteurs de la voie JAK** (tofacitinib, ruxolitinib, baricitinib) se révèlent intéressants dans les morphées sévères, notamment en cas d'hyperactivation de STAT4 [5, 20]. D'autres options topiques, comme l'imiquimod (action sur TLR7) [21] ou la crisaborole (inhibiteur de PDE4) [22], ont montré une utilité partielle sur des lésions restreintes. Néanmoins, des essais contrôlés randomisés de grande échelle sont nécessaires pour préciser les indications de ces nouvelles thérapeutiques et harmoniser les prises en charge.

Classe ou stratégie	Molécules	Mécanisme / Cible	Indications principales
Immunosuppresseurs "classiques"	Méthotrexate + Corticoïdes	Réduction générale de la réponse immunitaire	Morphées actives linéaires/généralisées, formes étendues
Photothérapie	UVA1, PUVA, Excimer	Action anti-inflammatoire, réduction fibrose	Formes superficielles ou peu profondes
Topiques immunomodulateurs	Dermocorticoïdes Tacrolimus +/- Imiquimod, Crisaborole	Modulation locale de l'inflammation	Lésions limitées, phase précoce ou entretien
Biothérapies	Tocilizumab (anti-IL-6R)	Blocage de l'IL6	Morphées réfractaires, formes profondes ou pansclérotiques
	Ruxolitinib, Tofacitinib (inhib. JAK)	Inhibition voie JAK-STAT	Formes sévères, réfractaires, STAT4 muté
Stratégies réparatrices	Greffe de graisse autologue, laser	Restauration volumique et remodelage tissulaire	Séquelles atrophiques (visage), dyschromies, cicatrices
Rééducation fonctionnelle et chirurgie	Kinésithérapie, orthopédie	Préservation/recouvrement fonctionnalité	Limitation articulaire, atteintes orthopédiques

Tableau I: Options thérapeutiques validées et émergentes dans la prise en charge des morphées.

POINTS FORTS

- Double pic épidémiologique : l'incidence culmine chez l'enfant (2-14 ans) et l'adulte (~40 ans), avec une prédominance féminine.
- Imagerie et scores innovants : l'échographie haute fréquence, l'élastographie *Shear Wave* et des échelles comme LoTSS ou MAM affinent l'évaluation de l'activité.
- Traitements émergents : outre l'association méthotrexate-corticostéroïdes, le tocilizumab et les inhibiteurs de JAK montrent un bénéfice dans les formes sévères réfractaires.
- Impact psychosocial : la défiguration, la douleur et les contraintes thérapeutiques altèrent la qualité de vie, justifiant une approche multidisciplinaire et l'emploi d'outils spécifiques d'évaluation (LoSQI).

Les **stratégies réparatrices** (atrophies faciales, anomalies pigmentaires) offrent, pour leur part, une solution complémentaire contre les séquelles esthétiques, sous réserve d'une maladie suffisamment stabilisée. Plusieurs travaux soulignent l'intérêt de techniques de comblement par autogreffe adipeuse (*fat grafting*), particulièrement chez l'enfant avec morphée linéaire cranio-faciale, avec une amélioration durable de la symétrie et de la qualité de vie [23]. D'autres études traitent du recours aux fillers (acide hyaluronique) et aux lasers (CO₂ fractionné, laser à colorant pulsé, laser à excimère) pour corriger les cicatrices et l'aspect cutané, parfois en synergie [11]. L'association de graisse autologue et de gel riche en cellules vasculaires (SVF) semblerait renforcer la régénération dermique et la diminution de la fibrose [10].

Avancées dans l'évaluation du retentissement et de la qualité de vie

Le **retentissement des morphées sur la qualité de vie** est parfois sous-estimé, alors qu'il se révèle majeur dans les formes touchant le visage, ou lorsqu'il existe des limitations articulaires marquées. Les enfants subissent fréquemment l'impact psychologique lié à l'apparence (isolement, moqueries à

l'école), tandis que les adultes rapportent souvent une détresse esthétique et une gêne fonctionnelle. Certaines revues de la littérature suggèrent que plus de 40 % des patients peuvent présenter des symptômes anxio-dépressifs significatifs [2].

Plusieurs échelles permettent d'évaluer ce retentissement, telles que le Skindex-29 ou la CDLQI (*Child Dermatology Life Quality Index*). Toutefois, la mise au point d'outils spécifiques aux morphées a représenté un progrès. Le LoSQI (*Localized Scleroderma Quality of Life Instrument*) est l'un des plus validés à ce jour en population pédiatrique [24]. Il met l'**accent sur les ressentis du patient**, scindés en dimensions "douleur et fonctionnement" et "image corporelle et soutien social" [24]. Dans les études ayant validé le LoSQI, la composante psychologique ressort nettement : près de la moitié des jeunes patients se disaient préoccupés par leur apparence et craignaient les jugements extérieurs [24].

Sur un plan plus global, il apparaît que 20 à 50 % des personnes atteintes de morphées rapportent un retentissement modéré à sévère sur leur qualité de vie, comparable à des affections chroniques dermatologiques plus médiatisées (lupus, dermatite atopique) [25].

Conclusion

Les morphées demeurent une entité rare mais au retentissement souvent majeur, notamment lorsqu'elles surviennent chez l'enfant ou qu'elles présentent une extension profonde. Les estimations d'incidence se sont affinées grâce aux grandes bases de données épidémiologiques, tandis que les études moléculaires récentes (activation de JAK-STAT, voie NOTCH) et l'identification de variants STAT4 redessinent la physiopathologie et ouvrent de nouvelles pistes thérapeutiques. L'échographie haute fréquence, l'élastographie *Shear Wave* et certains scores (LoTSS, MAM) permettent désormais de mieux évaluer l'activité et les dommages, complétant la biopsie en cas de doute.

Sur le plan thérapeutique, les recommandations les plus récentes soulignent la place centrale de l'association méthotrexate-corticostéroïdes en première ligne, tout en intégrant des biothérapies ciblées (tocilizumab, inhibiteurs JAK) pour les formes réfractaires ou sévères.

La qualité de vie, souvent touchée par les conséquences esthétiques et fonctionnelles, exige une approche multidisciplinaire et, parfois, le recours à des stratégies réparatrices (greffe adipeuse, lasers). La mise en place d'essais cliniques contrôlés de plus large envergure et la validation de biomarqueurs spécifiques restent indispensables pour optimiser la prise en charge de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. DARRIGO LG, ZHANG H, SMITH BG *et al.* Incidence and prevalence of Morphea. *Br J Dermatol*, 2023;188:651-660.
2. ARKACHAISRI T, ARORA S, MORGAN G *et al.* Comparison of pediatric-onset and adult-onset patients diagnosed with localized scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2023;75:899-908.

Revue générale

3. COLANGELO K. Clinical characteristics associated with musculoskeletal extra-cutaneous manifestations in pediatric and adult Morphea. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2023;75:471-479.
4. WOOTTON CI, PHILIP R, MOINZADEH P *et al.* Disabling pansclerotic Morphea: A Century of Discovery. *Orphanet J Rare Dis*, 2022;17:125-135.
5. FIORENTINO DF, LI S, CASE LM *et al.* Variant STAT4 and Response to Ruxolitinib in an Autoinflammatory Syndrome. *N Engl J Med*, 2023;389:162-174.
6. CERVANTES J, SAUDER MB, POPE JE. Role of Imaging in Morphea Assessment: A Review of the Literature. *Skin Res Technol*, 2022;28:491-503.
7. CROWSON AN, DUBINA M, GHOSH M *et al.* Sonographic skin features and shear wave elastography in distinguishing active from inactive Morphea lesions: a case-control study. *Ultrasound Med Biol*, 2023;49:602-610.
8. TESKE N. Localized Scleroderma Total Severity Scale (LoTSS): A new scoring tool. *Pediatr Rheumatol*, 2023;21:12-20.
9. HINES EA. Morphea activity measure (MAM): A prospective multicenter validation. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:151-159.
10. HAWLEY DP, OCAMPO V, ZHAO S *et al.* What is new in Morphea-narrative review on molecular aspects and new targeted therapies. *Front Immunol*, 2023;14:1185490.
11. PARK SL, METELITSA AI, LYTUVYN Y *et al.* Gene expression signatures in inflammatory and sclerotic morphea skin and sera distinguish morphea from systemic sclerosis. *Front Immunol*, 2022;13:845372.
12. CELIK HA, GURBUZ N, TURANTEPE E *et al.* Profiling of Toll-like Receptors and Related Signaling Mediators in the Pathogenesis of Morphea. *Dermatol Pract Concept*, 2024;14:e2024219.
13. ZHOU L, QI X, REID SP *et al.* Characterization of endothelial cell subclusters in localized scleroderma skin with single-cell RNA sequencing identifies NOTCH signaling pathway. *J Invest Dermatol*, 2023;143:90-102.
14. WU J, SINGH S, SAMARIN O *et al.* Spatial transcriptomics identifies cellular and molecular characteristics of scleroderma skin lesions: pilot study in juvenile scleroderma. *Sci Rep*, 2023;13:582-590.
15. FRÖ D, LEROY T, NUNES J *et al.* Interferon-Gamma-Inducible Protein-10 (IP-10) and TNF α as serological predictors of active disease in localized scleroderma. *Clin Exp Rheumatol*, 2022;40:1202-1210.
16. KNOBLER R, MOINZADEH P, KERSCHER M *et al.* Consensus statement on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: Localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:1747-1758. doi:10.1111/jdv.19912.
17. KUHN A, LANDMANN A, KELLNER M *et al.* S2k guideline on diagnosis and therapy of localized scleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2020;18:1218-1233.
18. WENZEL J, VAN HOLT N, VONNAHME M *et al.* Upcoming treatments for morphea. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2021;14:541-553.
19. WANG L, LIU L, GILSON D *et al.* Tocilizumab for the treatment of refractory Morphea: a systematic review. *Arthritis Res Ther*, 2023;25:37.
20. JORDAN CT. Tofacitinib in autoimmune skin diseases: Mechanisms and case series. *J Dermatolog Treat*, 2023;34:944-952.
21. PATEL DM, ROSENBAACH M, JACOBE H *et al.* Imiquimod for the treatment of Morphea: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:451-463.
22. HSIEH J. Pilot, open-label, single-arm clinical trial evaluating the efficacy of topical crisaborole for steroid-refractory Morphea. *J Drugs Dermatol*, 2023;22:189-195.
23. HARDEN J. Evaluation of autologous fat grafting in the treatment of juvenile localized scleroderma with facial involvement. *Pediatr Dermatol*, 2023;40:62-70.
24. KELSEY CE. Localized scleroderma burden: a scoping review focusing on the health-related quality of life, mental health, and productivity. *Br J Dermatol*, 2022;187:874-885.
25. MOORE TL. Cross-sectional quantitative validation of the paediatric localized scleroderma quality of life instrument (LoSQL). *Rheumatology (Oxford)*, 2023;62:1746-1752.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.