

Mécanismes pathogéniques de la sclérodermie et leurs conséquences thérapeutiques. 1ère partie : pathogénie

Article publié dans le Numéro 62 (19 avril 2006)

Auteur : J.-P. Zuber C. Chizzolini A. Leimgruber P.-A. Bart F. Spertini

Numéro : 3062
Sujet: Immunologie

La sclérodermie (sclérose systémique) est une connectivite d'origine indéterminée caractérisée par une activation immunitaire aberrante, une vasculopathie et une fibrose touchant la peau et de multiples organes internes. Il n'existe pas d'hypothèse pathogénique expliquant tous les aspects de cette maladie. L'hypothèse admise actuellement est que chez des patients avec une prédisposition génétique, certains facteurs environnementaux pourraient engendrer des perturbations de l'immunité cellulaire et humorale ainsi que des altérations de la microvascularisation aboutissant à une fibrose. Une composante cruciale dans la pathogénie de la sclérodermie est l'activation persistante des gènes codant pour les différents types de collagène. Ces gènes sont stimulés par de multiples cytokines produites en particulier par les lymphocytes T.

introduction

La sclérodermie (sclérose systémique) (SSc) est une connectivite d'origine inconnue dont la pathogénie est complexe. A ce jour, il n'y a pas d'hypothèse pathogénique expliquant tous les aspects de cette maladie. Des anomalies fondamentales touchant trois types de cellules sont observées, responsables des manifestations cliniques et pathologiques de cette affection : 1) les cellules du système immunitaire, et en particulier les lymphocytes T et B ; 2) les cellules endothéliales ; 3) les fibroblastes. Les altérations fonctionnelles de ces cellules aboutissent à une triade d'altérations histopathologiques caractéristiques : A. des infiltrats inflammatoires composés de cellules mononucléées, observés au stade précoce de la maladie ; B. une oblitération de la lumière des petites artères et des artérioles ; C. une fibrose cutanée et viscérale progressive et sévère. Nous allons aborder, dans la première partie de cet article, les différents aspects de la pathogénie de la sclérodermie. La compréhension de ces différents aspects nous paraît importante pour mieux cerner les cibles thérapeutiques ayant donné lieu à l'élaboration de nouveaux traitements (décrits dans la deuxième partie de cet article), gage d'une meilleure prise en charge de cette affection.

dysrégulation immunitaire

Immunité cellulaire dans la sclérodermie

L'activation du système immunitaire est un événement précoce dans la sclérodermie. On ignore toutefois s'il s'agit de l'événement initial ou d'un processus secondaire. Un des éléments suggérant que l'inflammation chronique et persistante pourrait jouer un rôle dans la pathogénie de la sclérodermie a été fourni par la mise en évidence, dans la peau affectée de patients avec une SSc débutante, d'infiltrats composés de lymphocytes T, de macrophages, et, rarement, de mastocytes et de lymphocytes B.¹ Ainsi, l'inflammation cutanée précède les signes histologiques de fibrose et les anomalies caractéristiques des

cellules endothéliales.¹ De façon prédominante, les cellules mononucléées dans la peau sont composées de lymphocytes T CD4+ et de macrophages. Les éléments disponibles sur les caractéristiques de ces lymphocytes T CD4+ sont hétérogènes. Ces lymphocytes CD4 produisent de façon préférentielle de l'IL-4, une cytokine de type Th2.² De façon concordante, des taux augmentés de cytokines Th2 comme l'IL-10, l'IL-13 et l'IL-17, une cytokine qui peut être produite à la fois par des lymphocytes Th1 et Th2, ont été observés dans la sclérodermie.² L'IL-4, l'IL-13 et le TGF- β sont connus pour être des stimuli fibrogéniques majeurs de la SSc. L'IL-4, et particulièrement l'IL-13, augmentent la production de collagène par les fibroblastes³ et induisent la production de TGF- β .^{4,5} L'IL-17 est surexprimée dans le sang et la peau de patients sclérodermiques. Cette cytokine augmente la prolifération des fibroblastes et induit la production endothéliale d'IL-1, d'IL-6 et des molécules d'adhésion ICAM-1 et VCAM-1.⁶ D'autres cytokines profibrotiques incluent le CTGF (connective tissue growth factor) et le MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1).⁷ Les lymphocytes Th2 (produisant l'IL-4) stimulent la synthèse de collagène alors que les cellules Th1 (produisant l'interféron- γ) l'inhibent. Toutefois, Chizzolini et coll.⁸ ont montré que l'interaction entre lymphocytes T et fibroblastes dermiques de patients sclérodermiques pouvait induire une diminution de la synthèse de collagène et que cette inhibition était en partie dépendante du TNF- α . Cette étude suggère qu'une stratégie thérapeutique visant à bloquer le TNF- α pourrait être contre-productive dans la SSc. L'interaction des lymphocytes T avec les fibroblastes est donc complexe et loin d'être complètement élucidée. On peut penser que les lymphocytes T induisent une fibrose par l'intermédiaire de cytokines ou grâce à un contact direct avec les fibroblastes, mais les lymphocytes T ont visiblement aussi le potentiel d'inhiber la production de collagène par les fibroblastes. Certaines parmi les nombreuses interactions se produisant entre les différents types cellulaires (fibroblastes, lymphocytes T, cellules endothéliales, macrophages) impliqués dans la pathogénie de la SSc sont illustrées dans la [figure 1](#).

Une autre donnée importante a été la découverte, par analyse du mRNA issu de biopsies cutanées, que certains lymphocytes CD4+ tissulaires sont oligoclonaux.⁹ Ceci suggère une réponse médiée par les lymphocytes T et dirigée contre un antigène inconnu à ce jour. Comme l'activité immunologique aberrante dans la SSc est considérée comme un moteur-clé des anomalies vasculaires et de la fibrose, le traitement, en partie du moins, visera logiquement sa réduction par des immunosuppresseurs.

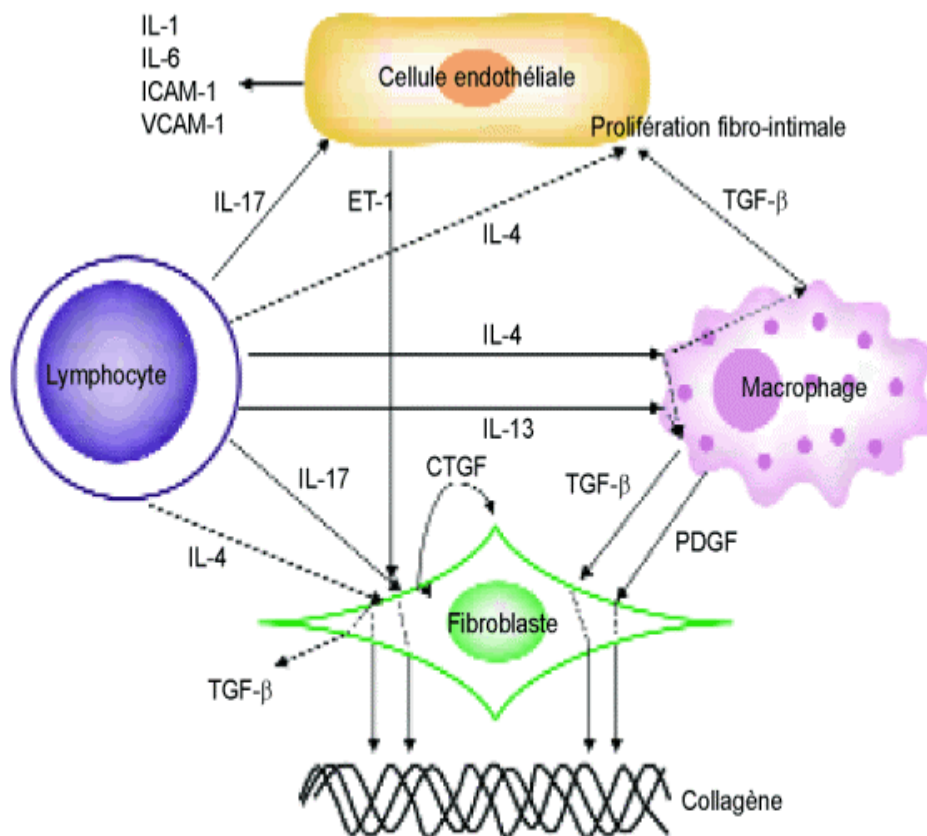


Figure 1. Schéma illustrant les interactions existant entre lymphocytes T, fibroblastes, macrophages et cellules endothéliales dans la sclérodémie systémique, et aboutissant à la fibrose

IL : interleukine ; TGF-β : transforming growth factor β ; PDGF : platelet derived growth factor ; ICAM-1 : intercellular adhesion molecule 1 ; VCAM-1 : vascular adhesion molecule 1 ; ET-1 : endothéline-1 ; CTGF : connective tissue growth factor.

Microchimérisme

Une autre hypothèse, appelée microchimérisme, envisage que des cellules allogéniques fœtales et maternelles, traversant le placenta durant la grossesse de façon bidirectionnelle, pourraient être impliquées dans la pathogénie de la SSc. Il a été démontré en effet que des cellules fœtales ou maternelles pouvaient persister dans la circulation de la mère, respectivement de l'enfant, pendant de nombreuses années. Ces cellules étrangères pourraient s'activer ultérieurement et initier une réaction du greffon contre l'hôte (GVHD), dirigée contre la mère ou sa descendance, qui se manifesterait alors sous la forme d'une SSc. Les similitudes cliniques, sérologiques et histopathologiques entre la GVHD et la SSc soutiennent cette hypothèse. L'identification de séquences du chromosome Y dans des cellules obtenues par biopsie cutanée de femmes atteintes de SSc ayant précédemment donné naissance à un garçon apporte des arguments à cette hypothèse.¹⁰ Il est intéressant de remarquer que les lymphocytes T microchimériques semblent être fonctionnellement des Th2, pouvant ainsi favoriser le phénotype profibrotique des fibroblastes.¹¹

Immunité humorale dans la sclérodémie

Les lymphocytes B sont également activés dans la sclérodémie, d'où l'hypergammaglobulinémie, la surexpression de la molécule de transduction CD19 à la

surface des lymphocytes B et l'activation des lymphocytes B mémoire, caractéristiques de la SSc.¹² Une autre caractéristique bien connue de la SSc, témoignant d'une activation de l'immunité humorale, est la fréquence élevée d'autoanticorps dirigés contre des antigènes ubiquitaires avec en particulier la présence d'anticorps antinucléaires chez plus de 90% des patients. Appartiennent à cette catégorie les anticorps anti-Scl 70, les anticorps anticentromère, les anticorps anti-RNA polymérase I et III, les anticorps antifibrillarine et les anticorps anti-PM-Scl. Au vu de leur fréquence et de leur spécificité pour certains sous-groupes cliniques, ces autoanticorps sont très utiles en vue d'établir un diagnostic mais aussi pour prédire la sévérité, les risques de progression de la maladie et le spectre probable des atteintes organiques. Cependant, d'autres anticorps dirigés contre les fibroblastes ont le potentiel d'activer les fibroblastes et d'être impliqués dans la pathogénie de la SSc.¹³ Par exemple, les anticorps antifibrilline-1, dirigés contre la fibrilline, protéine de la matrice extracellulaire produite par les fibroblastes, se lient aux fibroblastes et induisent une augmentation de la production de collagène.¹⁴ De plus, une des protéines du cytomégalo virus (CMV) dénommée UL94 est la cible d'anticorps qui ont la capacité de se lier aux fibroblastes et d'en augmenter la production de collagène.¹⁵ Cette démonstration établit un lien très intéressant entre un agent infectieux, la réponse immune spécifique contre cet agent et des modifications du métabolisme des fibroblastes dans un sens profibrotique.

vasculopathie

La dysfonction vasculaire fait partie, tout comme la dysrégulation immunitaire, des manifestations les plus précoces de la sclérodermie. Les altérations morphologiques touchant le réseau capillaire peuvent être visualisées grâce à la capillaroscopie qui peut montrer : 1) la présence de mégacapillaires ; 2) des anses dystrophiques ; 3) une diminution de la densité des capillaires (raréfaction capillaire) ; 4) une désorganisation plus ou moins importante du réseau capillaire ; 5) des microhémorragies. On interprète la présence de capillaires géants et d'anses dystrophiques comme des tentatives infructueuses d'une angiogenèse. La dysfonction vasculaire se manifeste cliniquement par le phénomène de Raynaud, les ulcérations digitales, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et la crise sclérodermique rénale.

Prolifération microvasculaire fibro-intimale

L'histopathologie des petits vaisseaux de la peau et des organes internes permet d'observer une prolifération fibro-intimale. Il est probable qu'elle soit occasionnée par les cytokines profibrotiques citées plus haut, à savoir en premier lieu l'IL-4 et le TGF- β (figure 1). Le TGF- β pourrait aussi contribuer à la différenciation de fibroblastes de la paroi vasculaire en myofibroblastes, cellules phénotypiquement distinctes des fibroblastes caractérisées par des propriétés contractiles et une capacité augmentée de produire des composantes de la matrice extracellulaire. De plus, l'activation de molécules d'adhésion au niveau des cellules endothéliales permet à des cellules mononucléées de pénétrer à travers l'endothélium dans l'espace périvasculaire et de propager ainsi les phénomènes inflammatoires observés dans la SSc.

Apoptose des cellules endothéliales

Plusieurs marqueurs de l'activation et de l'apoptose des cellules endothéliales (comme l'endothéline-1 et ses récepteurs, ICAM-1, VCAM-1, le facteur de von Willebrand et la thrombomoduline) sont augmentés. L'évidence la plus nette parlant pour une lésion endothéliale comme événement précoce et pathogénétiquement important est l'apoptose de cellules endothéliales, démontrée sur les biopsies cutanées dans les stades les plus précoces de la maladie.¹⁶ Le mécanisme pathogénique aboutissant à une apoptose des cellules endothéliales n'est pas élucidé. Il est possible que des anticorps anticellules endothéliales y jouent un rôle important.

Angiogenèse et vasculogenèse insuffisante

Le terme «angiogenèse» décrit la formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants. Il existe clairement un déficit de l'angiogenèse dans la SSc, malgré la présence d'une hypoxie tissulaire sévère et malgré une surexpression de VEGF (vascular endothelial growth factor), un facteur régulateur clé dans la formation de nouveaux vaisseaux et le contrôle de plusieurs étapes de l'angiogenèse.¹⁷ Une possible explication est celle d'une altération de l'équilibre entre le récepteur du VEGF exprimé à la surface des cellules endothéliales et sa forme soluble qui agit comme inhibiteur naturel.

Le terme «vasculogenèse» décrit la formation de nouveaux vaisseaux grâce à des cellules endothéliales progénitrices, indépendamment de vaisseaux préexistants. Certaines études montrent que le nombre de cellules endothéliales progénitrices est significativement réduit chez des patients avec une SSc en comparaison avec des volontaires sains ;¹⁸ mais ce point est débattu et il est possible qu'il y ait une augmentation des cellules progénitrices endothéliales au début de la maladie et une diminution après une longue évolution.

Dysrégulation de la balance vasculaire

La dysrégulation de la balance vasculaire est considérée comme un mécanisme-clé dans la pathogénie de la SSc. En effet, la vasodilatation, qui est contrôlée par des mécanismes endothéliaux et non endothéliaux (neurologiques), est altérée. Les cellules endothéliales sécrètent des substances vasodilatatrices (prostacycline, monoxyde d'azote (NO) et calcitonin gene-related peptides (CGRP)), ainsi que des substances vasoconstrictives (endothéline-1 notamment) qui contrôlent le tonus vasculaire. Le déficit relatif en substances vasodilatatrices et l'augmentation des taux d'endothéline-1 sont bien démontrés, contribuant ainsi à l'hypoxie tissulaire. Cliniquement, cette réduction du flux capillaire, entraînant une diminution de l'apport en nutriments et une hypoxie tissulaire, peut se manifester par les ulcérations cutanées digitales distales typiques de la sclérodermie.

L'endothéline existe sous trois isoformes, nommées endothéline 1 (ET-1), endothéline 2 (ET-2) et endothéline 3 (ET-3). L'ET-1, qui est la forme majeure chez l'humain, est un polypeptide de 21 acides aminés formé à partir d'un précurseur appelé pré-pro ET. Ce précurseur est transformé par une endopeptidase (furine-like peptidase) en un composé intermédiaire inactif appelé big-ET qui est clivé lui-même par l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE) pour former l'ET-1. L'ET-1 est relâchée par l'endothélium et agit, en raison de sa courte demi-vie, d'une façon paracrine sur les cellules musculaires lisses et de façon autocrine sur l'endothélium vasculaire (figure 2).

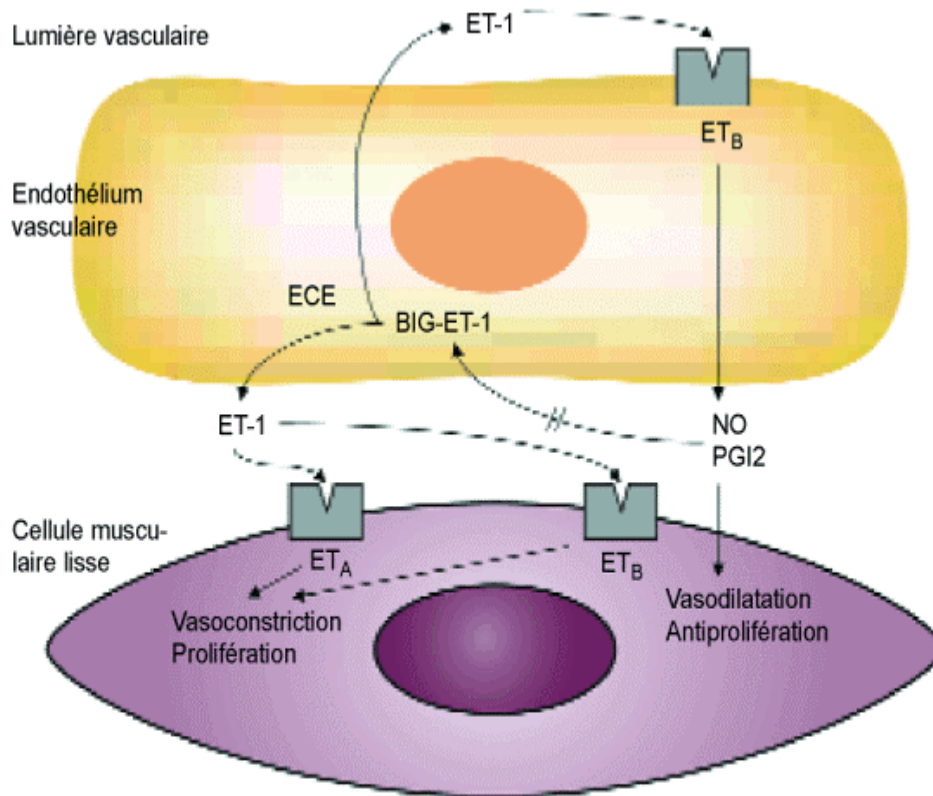


Figure 2. Le système de l'endothéline : production, fonction et interaction de l'endothéline avec ses récepteurs au niveau de la paroi vasculaire

ET-1 : endothéline-1 ; BIG-ET-1 : proendothéline-1 ; ECE : enzyme de conversion de l'endothéline ; PGI₂ : prostacycline ; NO : monoxyde d'azote ; ET_A : récepteur A de l'endothéline ; ET_B : récepteur B de l'endothéline.

L'activité biologique de l'endothéline aboutit à des effets aigus et chroniques qui sont présents à la fois dans des conditions physiologiques et pathologiques. Les processus physiologiques sont représentés par la régulation du tonus vasculaire (vasoconstriction) et la mitogenèse, alors que les processus pathologiques sont représentés par l'hypertrophie vasculaire, la fibrose et l'inflammation.

L'action de l'ET-1 est médiée par deux récepteurs : ET_A et ET_B (figure 2). Les récepteurs ET_A et ET_B sur les cellules musculaires lisses induisent une vasoconstriction et une prolifération cellulaire tandis que les récepteurs ET_B sur les cellules endothéliales produisent une vasodilatation en augmentant la production de NO et de prostacycline, en augmentant la clairance de l'ET-1 et en inhibant l'enzyme de conversion de l'endothéline. Le tonus vasculaire est donc réglé finement, d'une part via l'endothéline (vasoconstriction), et d'autre part via le NO et la prostacycline (vasodilatation). Une dysrégulation de cette balance est donc observée dans la SSc où il y a une augmentation de la production de l'ET-1 et dès lors une vasculopathie oblitérative. Les taux d'ET-1 corrént en particulier avec une atteinte cutanée diffuse, l'hypertension artérielle pulmonaire et la crise rénale.¹⁹ De plus, les fibroblastes répondent à l'ET-1 par une augmentation de la synthèse du collagène (figure 1).²⁰

fibrose

La fibrose, caractérisée par un dépôt excessif de matrice extracellulaire dans la peau, les poumons et d'autres organes, est l'une des caractéristiques les plus importantes de la

SSc. L'activation transitoire des fibroblastes, les amenant à proliférer et à produire une quantité élevée de matrice extracellulaire, est essentielle pour la fibrose. De nombreuses différences entre les fibroblastes de la peau de volontaires sains et de patients avec une SSc ont été démontrées, en particulier une augmentation de l'expression du collagène de type I, III, VI et VII, de la fibronectine, des glycosaminoglycanes et d'inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases. Il a été démontré que la transcription du gène codant pour le collagène de type I est augmentée dans les fibroblastes de patients avec une SSc. Alors que l'activation des fibroblastes est nécessaire pour induire une déposition excessive de matrice extracellulaire, on pense actuellement que cette activation n'est pas intrinsèque aux fibroblastes, mais est induite et orchestrée par de nombreuses autres cellules (lymphocytes, macrophages, cellules endothéliales) qui agissent directement ou indirectement par l'intermédiaire de plusieurs facteurs de croissance et de cytokines, dont les plus importants sont le TGF- β , l'IL-4, l'IL-13, le CTGF, le PDGF et le MCP-1 (figure 1).

Le TGF- β est un stimulateur très important, voire le plus important, de la synthèse par les fibroblastes du collagène et d'autres protéines de la matrice extracellulaire comme la fibronectine et les protéoglycanes.²¹ Il est considéré comme un facteur essentiel de la pathogénie de la sclérodémie. De plus, le TGF- β inhibe la dégradation de la matrice extracellulaire en diminuant la synthèse des métalloprotéinases (MMP) et en augmentant la synthèse des inhibiteurs des MMP. Il interagit avec deux récepteurs transmembranaires (type I et II) qui sont coexprimés sur de nombreuses cellules, y compris les cellules mésenchymateuses et endothéliales. Comme il a été montré que la production de TGF- β dans les fibroblastes de patients avec une SSc était comparable à celle des fibroblastes de volontaires sains,²² on postule que c'est l'expression augmentée des récepteurs du TGF- β qui constitue le défaut primaire aboutissant à l'augmentation de la signalisation intracellulaire du TGF- β . Par ailleurs, le blocage de son action par des anticorps anti-TGF- β abolit la surexpression de mRNA, de même que l'activité transcriptionnelle du gène codant pour le collagène $\alpha 2$. D'un point de vue thérapeutique, cela permet, en théorie, d'envisager un traitement antifibrotique avec des anticorps anti-TGF- β . De nombreux progrès dans la compréhension des signaux de transduction intracellulaire du TGF- β ont également été réalisés ces dernières années.^{23,24} Certains éléments de ces signaux de transduction pourraient constituer des cibles thérapeutiques potentielles à l'avenir.

L'IL-4 est une autre cytokine avec activité profibrotique importante à la fois in vitro et in vivo.³ Par ailleurs, il a été démontré que l'IL-4 stimule la production de TGF- β .⁴ Le CTGF, exprimé par les fibroblastes, stimule également la production de collagène. Cette cytokine est stimulée par le TGF- β et agit de façon autocrine sur les fibroblastes.²⁵ Finalement, le PDGF, un puissant mitogène pour les myofibroblastes, est également stimulé par le TGF- β .²⁶

Un schéma représentant un modèle hypothétique de la pathogénie de la SSc avec ses différentes composantes est illustré à la figure 3.

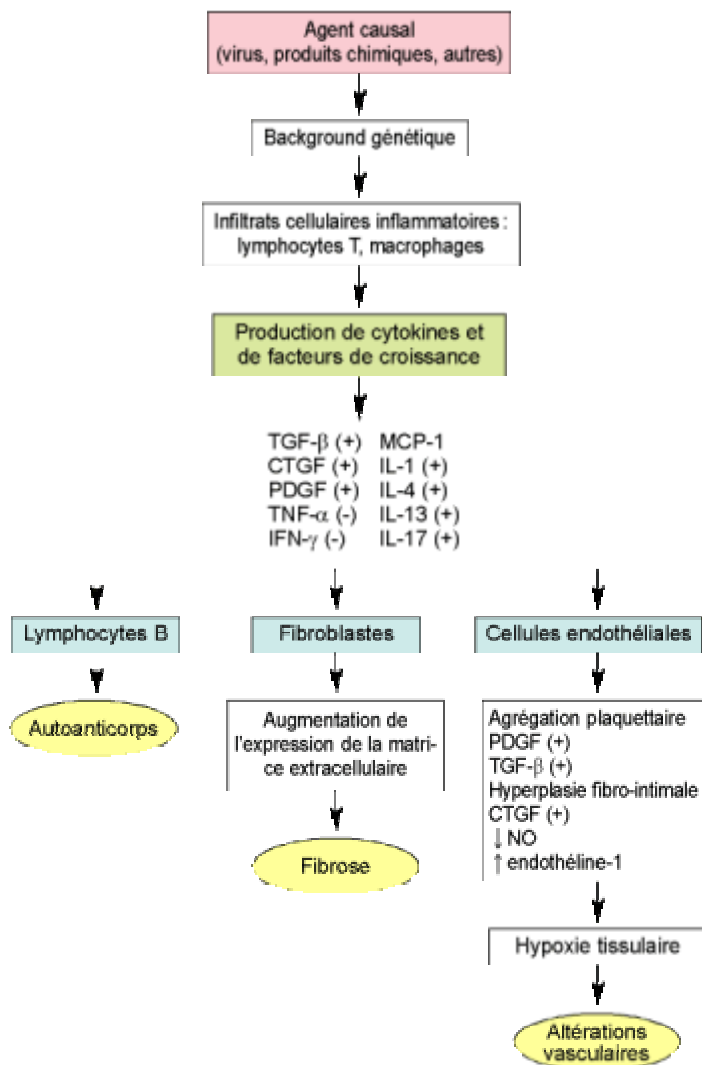


Figure 3. Pathogénèse de la sclérodémie systémique

CTGF : connective tissue growth factor ; PDGF : platelet-derived growth factor ; TGF- β : transforming growth factor- β ; NO : monoxyde d'azote ; TNF- α : tumor necrosis factor α ; IL : interleukine ; IFN- γ : interféron γ .

conclusions

La sclérodémie systémique est une connectivite dont l'étiologie reste indéterminée. Toutefois, des études récentes ont permis de mieux comprendre certains aspects de la pathogénie de cette affection. Ainsi, il devient de plus en plus clair que les trois types de cellules impliqués dans la pathogénie de la SSc, à savoir les lymphocytes (T et B), les cellules endothéliales et les fibroblastes, interagissent entre eux par l'intermédiaire de multiples cytokines et facteurs de croissance, et probablement aussi par des contacts cellulaires directs. Il faut relever en particulier le rôle des lymphocytes T qui, au travers de la sécrétion de multiples cytokines (IL-4, IL-13, TGF- β en particulier), vont stimuler les fibroblastes à augmenter la production de la matrice extracellulaire. L'endothéline-1 joue également un rôle important dans la pathogénie de la SSc en exerçant une vasoconstriction, mais aussi en augmentant la production de la matrice extracellulaire par les fibroblastes.

Bibliographie : 1 Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ, et al. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol* 1992;166:255-63. 2 * Sakkas LI, Platsoucas CD. Is systemic sclerosis an antigen-driven T cell disease? *Arthritis Rheum* 2004;50: 1721-33. 3 Postlethwaite AE, Holness MA, Katai H, et al. Human fibroblasts synthesize elevated levels of extracellular matrix proteins in response to interleukin 4. *J Clin Invest* 1992;90:1479-85. 4 Kodera T, McGaha T, Phelps R, et al. Disrupting the IL-4 gene rescues mice homozygous for the tight-skin mutation from embryonic death and diminishes TGF- β production by fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:3800-5. 5 Fichtner-Feigl S, Strober W, Kawakami K, et al. IL-13 signaling through the IL-13 α 2 receptor is involved in induction of TGF- β 1 production and fibrosis. *Nat Med* 2006;12:99-106. 6 Kurosawa K, Hirose K, Sano H, et al. Increased IL-17 production in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2455-3. 7 Distler JH, Jüngel A, Caretto D, et al. Monocyte chemoattractant protein 1 released from glycosaminoglycans mediates its profibrotic effects in systemic sclerosis via the release of interleukin-4 from T cells. *Arthritis Rheum* 2006;54:214-25. 8 Chizzolini C, Parel Y, De Luca C, et al. Systemic sclerosis Th2 cells inhibit collagen production by dermal fibroblasts via membrane-associated tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum* 2003;48:2593-604. 9 Sakkas LI, Xu B, Artlett CM, et al. Oligoclonal T cell expansion in the skin of patients with systemic sclerosis. *J Immunol* 2002;168:3649-59. 10 Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:1186-91. 11 Scaletti C, Vultaggio A, Bonifacio S, et al. Th2-oriented profile of male offspring T cells present in women with systemic sclerosis and reactive with maternal major histocompatibility complex antigens. *Arthritis Rheum* 2002;46:445-50. 12 Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: Expanded naive B cells and diminished but activated B cells. *Arthritis Rheum* 2004;50:1918-27. 13 Chizzolini C, Raschi E, Rezzonico R, et al. Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1602-13. 14 Zhou X, Tan FK, Milewicz DM, et al. Autoantibodies to fibrillin-1 activate normal human fibroblasts in culture through the TGF- β pathway to recapitulate the «scleroderma phenotype». *J Immunol* 2005;175:4555-60. 15 Lunardi C, Dolcino M, Peterlana D, et al. Antibodies against human cytomegalovirus in the pathogenesis of systemic sclerosis: A gene array approach. *PLoS Med* 2006;3:94-108. 16 Sgonc R, Gruschwitz M, Dietrich H, et al. Endothelial cell apoptosis is a primary pathogenetic event underlying skin lesions in avian and human scleroderma. *J Clin Invest* 1996;98:785-92. 17 Distler O, Distler JH, Scheid A, et al. Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res* 2004;95:109-16. 18 Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, et al. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet* 2004;364: 603-10. 19 Mayse MD. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2003;48:1190-9. 20 Shi-Wen X, Denton CP, Dashwood MR, et al. Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodelling: Role of endothelin-1. *J Invest Dermatol* 2001;116:417-25. 21 Massague J. Transforming growth factor- β family. *Annu Rev Cell Biol* 1990;6:597-641. 22 Ihn H, Yamane K, Kubo M, et al. Blockade of endogenous transforming growth factor β signalling prevents up-regulated collagen synthesis in scleroderma fibroblasts: Association with increased expression of transforming growth factor β receptors. *Arthritis Rheum* 2001;44:474-80. 23 Ihn H. Scleroderma, fibroblasts, signaling, and excessive extracellular matrix. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7: 156-62. 24 ** Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 2004;140:37-50. 25 Takehara K. Pathogenesis of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003;30:755-9. 26 Yamakage A, Kikuchi K, Smith EA, et al. Selective upregulation of platelet-derived growth factor α receptors by transforming growth factor β in scleroderma fibroblasts. *J Exp Med* 1992;175:1227-34. * à lire ** à lire absolument