

Mécanismes pathogéniques de la sclérodermie et leurs conséquences thérapeutiques. 2e partie : traitement

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 la connectivite considérée comme la plus difficile à traiter. Elle est caractérisée par une activation immunitaire aberrante, une vasculopathie et une fibrose. Grâce à une meilleure compréhension des mécanismes pathogéniques impliqués, de nouveaux traitements ciblés ont vu le jour ces dernières années qui permettent une amélioration de la prise en charge de certains aspects de cette connectivite. Les IEC sont indiqués pour la prise en charge de la crise sclérodermique rénale et le cyclophosphamide s'avère utile pour le traitement de l'alvéolite fibrosante. Les dérivés des prostaglandines, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline et les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 permettent une amélioration du traitement de l'atteinte vasculaire (ulcérations digitales, HTAP).

introduction

La sclérodermie (sclérose systémique) (SSc) est une connectivite d'origine inconnue qui est caractérisée par une fibrose, une activation immunitaire aberrante et une vasculopathie touchant différents organes, en particulier la peau, le poumon, le tractus gastro-intestinal, les reins, le cœur, les articulations et les muscles. La classification la plus utilisée actuellement est celle établie par LeRoy.¹ Elle permet de distinguer une forme cutanée limitée (lcSSc = limited cutaneous systemic sclerosis) et une forme cutanée diffuse (dcSSc = diffuse cutaneous systemic sclerosis) dont les caractéristiques sont illustrées dans le **tableau 1**. Ces dernières années, de nombreux progrès dans la compréhension de la pathogénie de la sclérodermie ont été réalisés et sont décrits dans la première partie de cet article. Ces progrès ont conduit à l'introduction de nouveaux traitements ciblés qui ont permis une amélioration de la prise en charge de certains aspects de cette connectivite, traditionnellement considérée comme la plus difficile à traiter. La prise en charge et le pronostic de l'atteinte vasculaire de la SSc se sont notablement améliorés ces dernières années grâce à l'apport de nouveaux traitements ciblés. L'atteinte vasculaire se manifeste essentiellement par le phénomène de Raynaud et les ulcérations digitales (**figure 1**), qui peuvent aboutir dans leur forme extrême à des nécroses digitales (**figure 2**), par l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), et par la crise sclérodermique rénale. Par ailleurs, les traitements immunosuppresseurs, dirigés contre l'activation aberrante du système immunitaire que l'on trouve dans la SSc, améliorent certains aspects de la sclérodermie. Par contre, il n'existe pas encore de traitements ciblés dirigés contre la fibrose qui, à la lumière des nouvelles connaissances acquises dans la pathogénie de cette affection, pourraient voir le jour dans le futur. Nous allons revoir dans cet article la prise en charge actuellement proposée.

Tableau 1. Classification de la sclérodémie systémique (selon LeRoy)¹

Signes ou symptômes	Forme cutanée diffuse (dcSSc)	Forme cutanée limitée (lcSSc)
Atteinte cutanée	Atteinte cutanée de la racine des membres et du tronc	Atteinte cutanée limitée aux extrémités : – des doigts jusqu'aux coudes – des orteils jusqu'aux genoux – au-dessus des clavicules (tête et cou)
Phénomène de Raynaud	Début < 1 an avant le début de l'atteinte cutanée	Ancien
Crissement des tendons	Peut être présent	Absent
Autre atteinte d'organes	Précocité et fréquence élevée de : – atteinte interstitielle pulmonaire – crise hypertensive rénale – atteinte myocardique – atteinte gastro-intestinale	Risque d'HTAP d'apparition tardive avec ou sans : – atteinte interstitielle pulmonaire (plus rare que dans la dcSSc) – névralgie du trijumeau – calcifications sous-cutanées – télangiectasies
Anticorps associés	Anticorps anti-topo-isomérase I (Scl 70) (30% des patients) En général absence d'anticorps antacentromère	En général absence d'anticorps anti-topo-isomérase I (Scl 70) Fréquence élevée d'anticorps antacentromère (70-80% des patients)



Figure 1. Ulcérations digitales en « morsure de rat » chez un patient avec une SSc



Figure 2. Nécroses digitales multiples chez une patiente avec une SSc

phénomène de raynaud et ulcérations digitales

La plupart des patients avec une SSc (L 90%) présentent un phénomène de Raynaud (secondaire) qui est souvent plus sévère que le phénomène de Raynaud primaire. Le phénomène de Raynaud peut mener aux ulcérations digitales distales typiques de la sclérodermie, qui, dans leur forme extrême, peuvent aboutir à des nécroses digitales. Les premières mesures pour le traitement du phénomène de Raynaud sont d'ordre non pharmacologique (protection contre le froid, éviction du tabac, éviction de certains médicaments et notamment des b-bloquants, des agonistes des récepteurs de la sérotonine (triptans) et de l'ergotamine).

Les anticalciques sont les médicaments les plus utilisés dans le phénomène de Raynaud lié à la SSc. Thompson et Pope² ont effectué une méta-analyse afin de déterminer l'efficacité des anticalciques dans cette indication. Les deux objectifs primaires étaient la fréquence et la sévérité des crises. L'efficacité était médiocre puisque cette méta-analyse montre une diminution de 33% de la sévérité des crises et une diminution en moyenne du nombre de crises de 5 à 2,8 par semaine. La nifédipine est l'anticalcique le mieux étudié dans cette indication, mais d'autres anticalciques (amlodipine, félodipine, diltiazem) peuvent également être utilisés. Comme la réponse aux anticalciques est souvent idiosyncrasique dans le phénomène de Raynaud, il vaut la peine d'en essayer plusieurs. Le diltiazem peut être intéressant en présence d'une atteinte œsophagienne, puisque ce médicament respecterait mieux le péristaltisme œsophagien.

Les nitrés agissent comme donneurs de NO. Ils s'avèrent souvent utiles dans la pratique quotidienne, soit sous forme de patch, soit sous forme d'onguent. Les patches se sont avérés efficaces dans une étude randomisée en double aveugle, à la fois sur la fréquence et la sévérité des crises, mais les effets indésirables (céphalées) limitent leur utilisation.³

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent aussi être utilisés pour le traitement du phénomène de Raynaud, mais leur utilité est controversée.⁴ L'étude QUINS (quinapril in scleroderma trial), qui sera publiée prochainement, devrait permettre de mieux évaluer la place des IEC dans le traitement des complications vasculaires de la sclérodermie.

La tolérance et l'efficacité du losartan, un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II, et de la nifédipine ont été évaluées dans une étude randomisée et contrôlée, portant sur 25

patients avec Raynaud primaire et 27 patients avec Raynaud secondaire. Il y avait une réduction de la sévérité des crises dans les deux groupes, mais cet effet était plus important pour le losartan que pour la nifédipine. En ce qui concerne la fréquence des crises, celles-ci étaient réduites uniquement avec le losartan.

En ce qui concerne les agents sympatholytiques, seul l'a-bloquant prazosine a été bien étudié et s'est montré plus efficace que le placebo dans deux études.⁵ Il convient de mentionner ici aussi la fluoxétine, un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine, qui s'est montré efficace, dans une étude contrôlée, à la fois sur la fréquence et la sévérité des crises.⁶

Les prostaglandines sont un autre groupe de substances avec des propriétés vasodilatatrices. Dans ce groupe, la prostacycline se montre particulièrement intéressante, puisque cette prostaglandine apporte, outre un effet vasodilatateur puissant, un effet antiprolifératif sur les cellules musculaires lisses. De plus, elle provoque une inhibition de l'agrégation plaquettaire. L'iloprost, un analogue de la prostacycline, a une indication clairement établie pour traiter les patients avec une ischémie digitale critique dans le cadre d'un phénomène de Raynaud.⁷ Cette substance doit être administrée par voie intraveineuse sur plusieurs heures et pendant 1-3 semaines. Elle nécessite par ailleurs une surveillance hémodynamique (risque d'hypotension artérielle).

L'endothéline joue un rôle important dans la vasculopathie proliférative et l'HTAP observées dans la SSc. Une étude contrôlée, randomisée et prospective (RAPIDS-1)⁸ portant sur le bosentan, un antagoniste des récepteurs de l'endothéline ET_A et ET_B, a montré un effet clair de ce médicament sur la prévention de nouvelles ulcérations chez des patients avec une SSc. Par contre, cette étude n'a pas montré un effet du bosentan sur la guérison d'ulcères préexistants. L'étude RAPIDS-2, qui est sur le point d'être publiée, apporte des conclusions identiques.

Les phosphodiéstérases sont des enzymes qui inactivent le GMP cyclique (messager secondaire pour le NO) et l'AMP cyclique (messager secondaire de la prostacycline). L'inhibition des phosphodiéstérases représente donc une autre stratégie destinée à obtenir une vasodilatation, en augmentant le NO et la prostacycline. Ainsi, des études indiquant un effet favorable des inhibiteurs de la phosphodiéstérase de type 5 (sildénafil, vardénafil, tadalafil) pour le traitement du phénomène de Raynaud et des ulcérations digitales dans la sclérodermie commencent à être publiées.⁹⁻¹¹

hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAP) de ≥ 25 mmHg au repos ou une PAP de ≥ 30 mmHg à l'effort. L'HTAP est une des complications sévères de la SSc. Sa prévalence est évaluée à 10-15%, mais survient plus fréquemment dans la forme cutanée limitée (lcSSc) que dans la forme cutanée diffuse (dcSSc). Deux processus peuvent mener à une HTAP au cours d'une SSc : 1) l'HTAP peut être la conséquence d'une fibrose pulmonaire, et être liée à l'hypoxie alvéolaire chronique et aux destructions parenchymateuses amputant le réseau artériel pulmonaire ; 2) elle peut survenir en l'absence de pathologie interstitielle pulmonaire ; elle est alors liée à une atteinte isolée des vaisseaux pulmonaires avec des lésions semblables à celles observées au cours de l'HTAP primitive (c'est cette forme que l'on rencontre essentiellement dans la lcSSc). Trois facteurs sont considérés comme étant à l'origine de l'augmentation de la résistance vasculaire caractéristique de cette affection : la vasoconstriction, le remodeling de la paroi des vaisseaux pulmonaires et les thromboses in situ. Des progrès dans la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans cette affection suggèrent que la dysfonction endothéliale joue un rôle important. La production altérée de médiateurs vasodilatateurs, comme le NO et la prostacycline, tout comme l'augmentation de l'expression de l'endothéline-1, aboutissent non seulement à une augmentation du tonus vasculaire mais aussi à un remodeling vasculaire (hypertrophie de la

média, fibrose intimale, lésions plexiformes). La **figure 3** résume les mécanismes d'action des médicaments à disposition pour traiter l'HTAP. Les agents thérapeutiques vasodilatateurs principaux sont les dérivés de la prostacycline, les antagonistes des récepteurs à l'endothéline et les agents augmentant la biodisponibilité du NO (inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5). Les différents agents utilisés dans le traitement de l'HTAP en relation avec la SSc sont les mêmes que ceux utilisés pour le traitement de l'HTAP primaire ou d'autres formes d'HTAP secondaires.

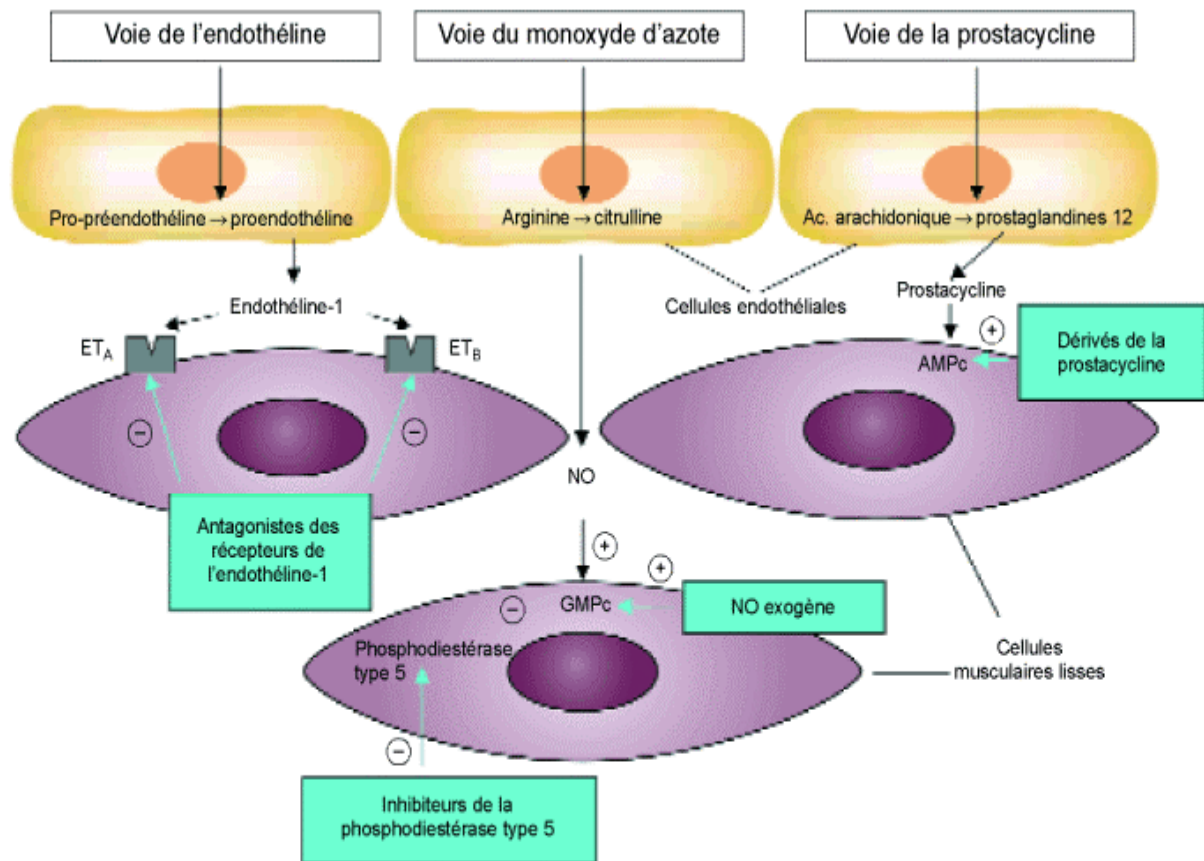


Figure 3. Cibles des traitements disponibles pour le traitement de la vasculopathie (phénomène de Raynaud, hypertension artérielle pulmonaire) dans la sclérodémie systémique

NO : monoxyde d'azote ; ET_A : récepteur de l'endothéline type A ; ET_B : récepteur de l'endothéline type B ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; GMPc : guanosine monophosphate cyclique.

Nous n'aborderons pas ici les mesures thérapeutiques générales de la prise en charge de l'HTAP (anticoagulation, oxygénothérapie, traitement diurétique) qui peuvent être consultées ailleurs.¹²

Les anticalciques (nifédipine, diltiazem) sont les premiers vasodilatateurs qui ont été utilisés dans le traitement de l'HTAP. Avant de les prescrire pour un traitement au long cours, il faut s'assurer au préalable, par un test de vasoréactivité réalisé à l'aide d'un cathéter de Swan-Ganz, que des agents à courte demi-vie comme la prostacycline i.v., l'adénosine intraveineuse ou le NO inhalé induisent une vasodilatation significative. Seuls 10% des patients environ répondent lors du test de vasoréactivité et peuvent être traités avec un anticalcique à long terme.

L'époprosténol correspond à de la prostacycline (prostaglandine I₂) qui peut être administrée par voie intraveineuse. Outre ses effets vasodilatateurs, l'époprosténol a aussi un effet antiagrégant plaquettaire. Badesch et coll.¹³ ont montré dans une étude randomisée portant sur 111 patients ayant une HTAP associée à une SSc, que l'époprosténol augmentait la distance de marche, les paramètres hémodynamiques et la classe fonctionnelle NYHA, sans amélioration toutefois de la survie. L'époprosténol est considéré comme le premier agent thérapeutique à utiliser lors d'HTAP de classe NYHA IV, mais ce n'est pas un traitement idéal. En effet, du fait de sa courte demi-vie, l'époprosténol doit être administré par voie intraveineuse au moyen d'une pompe à travers un cathéter tunnelisé inséré dans une veine centrale, avec les risques que cela comporte.

L'iloprost est un analogue de la prostacycline. Son utilité sous forme inhalée dans le traitement de l'HTAP sévère (NYHA classe III et IV) (HTAP primaire et secondaire) a été démontrée dans une étude randomisée portant sur 203 patients avec HTAP primaire ou secondaire.¹⁴ La tolérance à l'effort, la classe fonctionnelle et l'hémodynamique des patients recevant l'iloprost inhalé s'amélioraient significativement. Un des inconvénients majeurs de l'iloprost inhalé est sa courte demi-vie, ce qui oblige de l'inhaler 6-12 fois/ jour. D'autres analogues des prostaglandines (tréprostinil, béraprost) existent, mais ne sont pas commercialisés en Suisse.

Dans une étude randomisée (BREATHE-1) en double aveugle portant sur 213 patients avec une HTAP primaire ou une HTAP associée à une connectivite, le bosentan, un antagoniste des récepteurs A et B de l'endothéline, augmentait la capacité à l'exercice physique, la classe fonctionnelle NYHA et l'hémodynamique.¹⁵ Toutefois, l'effet sur les patients avec une HTAP primaire était meilleur que chez les patients avec une HTAP associée à une SSc. L'effet du traitement par le bosentan sur l'amélioration de la classe fonctionnelle NYHA et des paramètres hémodynamiques se prolonge à plus long terme (une année).¹⁶ De façon remarquable, l'utilisation du bosentan semble être en mesure de modifier l'histoire naturelle des patients avec une HTAP dans le cadre d'une SSc en prolongeant leur survie.¹⁷ Une autre approche thérapeutique de l'HTAP est l'antagonisation sélective du récepteur A de l'endothéline. Cette approche a l'avantage théorique de ne pas antagoniser le récepteur B de l'endothéline impliqué dans la vasodilatation et la clairance de l'endothéline-1 (figure 2 de la partie 1). Le sitaxsentan, un antagoniste sélectif du récepteur A de l'endothéline, s'est avéré efficace dans le traitement de l'HTAP (étude portant sur 178 patients dont 42 avaient une connectivite).¹⁸ Ce médicament actuellement en phase III n'est pas encore commercialisé.

Une étude randomisée, contrôlée et en double aveugle publiée récemment et portant sur 278 patients avec une HTAP primaire ou secondaire (dont 38 avaient une SSc) montre que le sildénafil, un inhibiteur de la phosphodiesterase 5, permet d'améliorer la capacité à l'exercice, la classe fonctionnelle NYHA et l'hémodynamique chez les patients avec une HTAP.¹⁹

De multiples études évaluent par ailleurs actuellement la possibilité d'associer ces différents traitements.

crise rénale sclérodermique

La crise rénale hypertensive est caractérisée par l'apparition, au cours d'une SSc, d'une insuffisance rénale rapidement progressive, le plus souvent associée à une HTA sévère récemment diagnostiquée, mais qui peut survenir de façon isolée. Histopathologiquement, on trouve un épaissement marqué de l'intima dans les artères de taille moyenne (artères interlobulaires) aboutissant à un amincissement et souvent à une oblitération complète de la lumière des vaisseaux. La média peut être épaissie mais elle est souvent tendue et amincie. Cette atteinte aboutit à une ischémie de l'appareil juxta-glomérulaire qui, en réponse, produit des quantités excessives de rénine, ce qui mène à une augmentation des taux d'angiotensine I et II. Logiquement, le traitement fait donc appel aux IEC qui ont

changé complètement le pronostic des patients avec une crise rénale. En effet, alors que la crise rénale était la cause la plus fréquente de décès dans la SSc par le passé, le pronostic s'est nettement amélioré depuis l'introduction des IEC. Sous traitement d'IEC, il a été montré qu'environ 60% des patients ont un bon pronostic et évitent la dialyse ou au pire ne doivent pas être dialysés de façon permanente.²⁰ Par ailleurs, on peut ajouter de l'iloprost au traitement d'IEC. En effet, il a été montré que ce médicament, par son effet vasodilatateur, permet d'abaisser l'index de résistance au niveau des vaisseaux rénaux.²¹ L'utilisation de prednisone à une dose de M 20 mmHg est associée à un risque relatif augmenté de développer une crise sclérodermique rénale.²² D'autres facteurs de risque incluent une atteinte cutanée diffuse, une progression rapide de l'atteinte cutanée, une durée de la maladie de moins de quatre ans, la présence d'anticorps anti-ARN polymérase III, une anémie nouvelle et des événements cardiaques. Les patients à risque de développer une crise hypertensive rénale devraient être instruits à monitorer eux-mêmes leur TA et à contacter leur médecin dès qu'une augmentation des valeurs tensionnelles est constatée.

alvéolite fibrosante

L'insuffisance respiratoire secondaire à la fibrose pulmonaire est la première cause de mortalité chez les patients avec une SSc.²³ L'atteinte interstitielle pulmonaire dans la SSc correspond à une alvéolite fibrosante. Il a été démontré que l'alvéolite inflammatoire précédait la fibrose.²³ Il est donc important de poser un diagnostic et un traitement précoce de l'alvéolite, afin de pouvoir diminuer la morbidité et la mortalité des patients avec une SSc. La NSIP (non specific interstitial pneumonia) est la forme histologique prédominante. Les investigations à la recherche d'une atteinte pulmonaire lors d'une SSc comportent dans tous les cas un CT-scan en coupes fines, des fonctions pulmonaires complètes avec mesure de la DLCO et un test de marche. Ces examens permettent par ailleurs de suivre l'évolution du patient par la suite. Le CT permet d'évaluer s'il y a prédominance d'un pattern en verre dépoli, considéré comme la traduction d'une alvéolite, ou d'un pattern à prédominance réticulaire, qui est considéré comme la traduction d'une fibrose (figure 4). S'il y a prédominance d'un pattern en verre dépoli, il y a lieu d'instaurer rapidement un traitement, alors que s'il y a prédominance d'un pattern réticulaire, il y a lieu d'évaluer par un lavage broncho-alvéolaire la présence d'une composante inflammatoire active accessible à un traitement. Jusqu'à ce jour, aucun traitement antifibrotique n'est disponible pour la sclérodermie, et le traitement doit viser les altérations immunologiques qui sont présentes à un stade précoce de l'atteinte pulmonaire. Les deux immunosuppresseurs qui jouent un rôle favorable sur l'évolution de la fibrose pulmonaire dans la SSc sont le cyclophosphamide et l'azathioprine. L'utilité du cyclophosphamide a été évaluée dans plusieurs études non contrôlées²⁴⁻²⁶ qui montrent l'intérêt du cyclophosphamide i.v. associé à de la prednisone, avec un effet favorable sur l'évolution des fonctions pulmonaires et de la DLCO. Récemment, les premiers résultats concernant l'utilisation du cyclophosphamide dans deux études randomisées et contrôlées ont été communiqués. Une étude anglaise (Fibrosing alveolitis in scleroderma trial) portant sur 45 patients indique que le cyclophosphamide i.v. sur six mois suivi d'azathioprine pendant 18 mois possède une capacité statistiquement significative d'améliorer, respectivement de stabiliser la CVF (capacité vitale forcée).²⁷ Une étude américaine (Scleroderma lung study) indique que le cyclophosphamide oral (2 mg/kg) administré pendant douze mois stabilise la CVF par rapport au placebo.²⁸

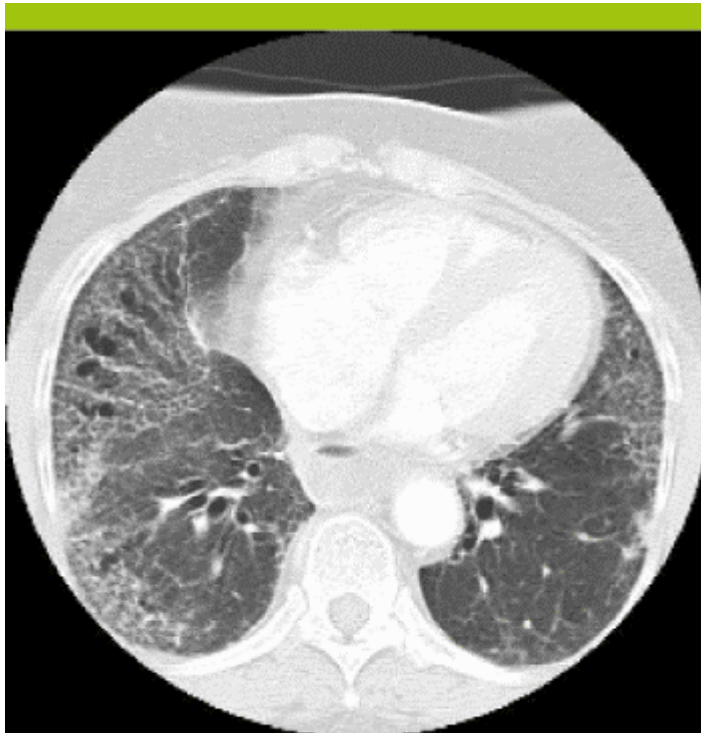


Figure 4. CT-scan thoracique montrant une fibrose pulmonaire avancée chez une patiente avec une SSc

L'autre immunosuppresseur utilisé largement dans le traitement de l'atteinte pulmonaire de la SSc, souvent comme traitement d'entretien après un traitement de cyclophosphamide, est l'azathioprine. Mis à part l'étude FAST,²⁷ il n'y a pas d'étude prospective, contrôlée à disposition, mais l'utilisation de l'azathioprine est basée sur l'expérience acquise dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. Par ailleurs, une étude rétrospective montre une augmentation de la CVF après au moins douze mois de traitement par de l'azathioprine.²⁹

Etant donné que l'endothéline n'est pas seulement un puissant vasoconstricteur mais qu'elle promeut aussi l'inflammation et la fibrose, une étude (BUILD-2) a étudié l'effet du bosentan sur les patients avec une fibrose pulmonaire dans le cadre d'une SSc. Cette étude récente, qui n'a pas encore été publiée, ne montre pas d'effet bénéfique du bosentan sur la capacité respiratoire à l'effort (test de marche).

atteinte cutanée

L'efficacité des traitements de fond (Disease modifying antirheumatic drugs, DMARD) dans la SSc reste pour l'instant très limitée et aucun d'entre eux ne s'est avéré efficace dans des études randomisées prospectives.

Les stéroïdes ne sont pas utiles pour améliorer ou prévenir la progression de l'atteinte cutanée,³⁰ mais ils peuvent être utilisés, à des doses m 10 mg/j, dans le traitement de la douleur liée à une atteinte articulaire ou musculaire.

L'utilité de la pénicillamine a été étudiée dans une étude randomisée, multicentrique en double aveugle comparant la pénicillamine à faible dose (62,5 mg/j) à un traitement de pénicillamine à forte dose (750 mg/j).³¹ Cette étude a examiné des patients en phase précoce (l 20 mois après le début de la maladie) d'une dcSSc. Il n'y avait aucune différence en termes de score cutané et de mortalité, mais moins de toxicité avec la dose faible de pénicillamine. Même si cette étude n'avait pas de bras placebo, il est peu vraisemblable que la pénicillamine soit efficace dans la SSc.³²

L'utilité du méthotrexate sur l'atteinte cutanée n'a été évaluée, en ce qui concerne des études contrôlées et randomisées, qu'à deux reprises. La première étude, portant sur seulement 29 patients, a montré que l'administration de méthotrexate s.c. (15 mg/semaine) améliorait le score cutané chez 68% des patients.³³ Toutefois, la seconde étude, multicentrique et plus récente, portant sur 71 patients, a démontré que le groupe traité avec du méthotrexate tendait à présenter un meilleur score cutané et une amélioration de la DLCO, mais cette tendance n'était pas statistiquement significative.³⁴ Il convient d'observer ici que l'utilisation de méthotrexate (médicament qui peut être à l'origine d'une fibrose pulmonaire) chez des patients qui ont une atteinte interstitielle pulmonaire ou qui risquent de la développer, pose problème.

La ciclosporine a été utilisée dans une étude rétrospective portant sur seize patients.³⁵ Treize patients ont été traités pour une atteinte cutanée et, chez sept d'entre eux, la réponse a été considérée comme bonne ; cependant, les auteurs n'ont pas effectué de score cutané avant et après traitement. On ne peut pas tirer de conclusion définitive de ce genre d'études non randomisées et rétrospectives. Il faut par ailleurs noter que douze des treize patients ont arrêté la ciclosporine, pour la plupart en raison d'effets indésirables. Une étude italienne,³⁶ portant sur neuf patients, tous traités avec de la ciclosporine sur plusieurs années avec des doses modérées (2,5 mg/kg/j), a montré des effets bénéfiques sur le score cutané ainsi que sur l'atteinte pulmonaire et les lésions observées à la capillaroscopie. Là aussi, il s'agissait d'une étude non contrôlée portant sur un très petit nombre de patients, ce qui ne permet pas de tirer des conclusions définitives. Par ailleurs, l'utilisation de ciclosporine à long terme peut entraîner des effets secondaires non négligeables (HTA, hypertrichose, néphrotoxicité) et est délicate si l'on pense à la possibilité de précipiter ou favoriser la survenue d'une crise hypertensive rénale.

Au vu des données pathogéniques, suggérant que les lymphocytes Th1 (produisant de l'interféron-g) inhibent la synthèse de collagène, il semblait logique de tenter un traitement avec de l'interféron-g dans le but de diminuer l'atteinte cutanée. Une étude multicentrique, randomisée, contrôlée, n'a toutefois pu montrer qu'une tendance non significative à l'amélioration de l'atteinte cutanée par l'interféron-g.³⁷

Dans des études non contrôlées faites pour évaluer l'impact du cyclophosphamide sur l'atteinte pulmonaire, on a démontré une réduction du score cutané après six ou douze doses mensuelles de cyclophosphamide.^{38,39} Toutefois, le caractère non contrôlé de ces études ne permet pas d'en tirer des conclusions définitives, d'autant plus que l'on peut observer des améliorations spontanées de l'atteinte cutanée.

Le premier traitement antifibrotique utilisant des anticorps anti-TGF- β 1, étudié dans une étude de phase I/II,⁴⁰ a montré que ce traitement était bien toléré, mais n'a révélé ni changement au niveau des marqueurs biologiques, ni modification significative des scores cutanés.

D'autres approches (chlorambucil, photophorèse extracorporelle, relaxine) ne se sont pas révélées efficaces.

atteinte viscérale diffuse

Des traitements plus «agressifs» sont en train d'être évalués pour le traitement de l'atteinte cutanée de la sclérodermie. Une étude pilote portant sur treize patients a utilisé de l'ATG (antithymocyte globuline) pendant cinq jours, associé à du mycophénolate mofétyl pendant douze mois.⁴¹ Cette étude est encourageante puisqu'elle a permis de démontrer une diminution significative du score cutané après douze mois. Toutefois, des études contrôlées sont nécessaires pour prouver l'efficacité de ce traitement.

Une autre approche, que l'on ne peut considérer seulement en présence d'une atteinte sévère rapidement progressive (mettant en jeu à court ou moyen terme la survie du

patient), fait appel à des régimes d'immunosuppression intensifs suivis d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Plusieurs régimes ont été utilisés dans des études de phase I/II avec une amélioration des scores cutanés. A noter toutefois une mortalité non négligeable liée à la transplantation, qui est évaluée actuellement à 8,7%. Cette approche est actuellement évaluée par l'étude européenne ASTIS et par l'étude américaine SCOT.⁴²

conclusions

La sclérodermie systémique est une connectivite dont l'étiologie reste indéterminée. Néanmoins, des études récentes ont permis de mieux comprendre certains aspects de sa pathogénie. Ces progrès ont abouti à la mise en place de traitements ciblés en ce qui concerne l'atteinte vasculaire de cette affection. Les traitements immunosuppresseurs continuent à être utiles pour la prise en charge de certains aspects de cette affection (alvéolite fibrosante en premier lieu). Il n'existe pas encore de traitements antifibrotiques à proprement parler, mais ceux-ci pourraient voir le jour à la lumière d'une meilleure compréhension, au niveau moléculaire, des mécanismes aboutissant à la fibrose.

Bibliographie : 1 Le Roy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis) : Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5. 2 Thompson AE, Pope J. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon : A meta-analysis. *Rheumatology* 2005;44:144-50. 3 Teh LS, Manning J, Moore T, et al. Sustained-release transdermal glyceryl trinitrate patches as a treatment for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1995;34:636-41. 4 Challenor VG. Angiotensin converting enzyme inhibitors in Raynaud's phenomenon. *Drugs* 1994;48:864-7. 5 Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000956. 6 Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology* 2001;40:1038-43. 7 * Boin F, Wigley FM. Understanding, assessing and treating Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:752-60. 8 Korn JH, Mayes M, Matucci Cerenic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis. Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *N Engl J Med* 2002;346:896-903. 9 Gore J, Silver R. Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1387. 10 Caglayan E, Huntgeburth M, Karasch T, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibition is a novel therapeutic option in Raynaud disease. *Arch Intern Med* 2006;166:231-3. 11 Baumhaekel M, Scheffler P, Boehm M. Use of tadalafil in a patient with a secondary Raynaud's phenomenon not responding to sildenafil. *Microvasc Res* 2005;69:178-9. 12 ** Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425-36. 13 Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. *Ann Intern Med* 2000;132:425-34. 14 Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9. 15 Rubin LJ, Badesch DB, Bobyn JB, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903. 16 Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003;124:247-54. 17 Williams MH, Das C, Handler CE, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension : Improved survival in the current era. *Heart on line*. doi:10.1136/hrt.2005.069484. 18 Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:441-7. 19 Galie N, Hossain AG, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57. 20 Steen VD, Medsger TA Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Int Med* 2000;133:600-3. 21 Scorza R, Rivolta R, Mascagni B, et al. Effect of iloprost infusion on the resistance index of renal vessels of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997;24:1944-8. 22 Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1613-9. 23 Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43:2437-44. 24 Davas EM, Peppas C, Maragou M, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin Rheumatol* 1999;18:455-61. 25 Pakas I, Ionnadis JP, Malagari K, et al. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 2002;29:298-304. 26 Airo P, Danielli E, Parrinello G, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for systemic sclerosis. A single-center experience and review of the literature with pooled analysis of lung function test results. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:573-8. 27 Hoyles RK, et al. ACR 2005 : Abstract L29. 28 Clements P, et al. ACR 2005 : Abstract 624. 29 Dheda K, Laloo UG, Cassim B, et al. Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2004;23:306-9. 30 Sapidin AN, Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol* 2002;138:99-105. 31 Clements PJ, Furst DE, Wong WK, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1194-203. 32 * Lin AT, Clements PJ, Furst DE. Update on disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin N Am* 2003;29:409-26. 33 Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis : A 24 week randomized double-blind trial followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996;35:364-72. 34 Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001;44:1351-8. 35 Morton SJ, Powell RJ. Cyclosporin and Tacrolimus : Their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology* 2000;39:865-9. 36 Filaci G, Cutolo M, Basso M, et al. Long-term treatment of patients affected with systemic sclerosis with cyclosporin A. *Rheumatology* 2001;40:1431-2. 37 Grassegger A, Schuler G, Hassenberger G, et al. Interferon-gamma in the treatment of systemic sclerosis : A randomized controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 1998;139:639-48. 38 Griffiths B, Miles S, Moss H, et al. Systemic sclerosis and interstitial lung disease : A pilot study using intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J Rheumatol* 2002;29:2371-8. 39 Valentini G, Paone C, La Montagna C, et al. Low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic sclerosis : An open prospective efficacy study in patients with early diffuse disease. *Scand J Rheumatol* 2006;29:35-8. 40 Denton CP, Merkel PA, Furst DE, et al. Anti-TGF-b1 therapy for diffuse cutaneous systemic sclerosis : A multicenter, randomized, placebo-controlled phase 1/II trial of CAT-192. *Arthritis Rheum* 2004;50:S691-2. 41 Stratton RJ, Wilson H, Black CM. Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology* 2001;40:84-8. 42 Van Laar JM, Farge D, Tyndall A, et al. Autologous stem cell transplantation international scleroderma (ASTIS) trial : Hope on the horizon for patients with severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1515. * à lire ** à lire absolument