

UNIVERSITE DE LIMOGES



FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2009/2010

THESE N° 3312 / 1

**LA SCLERODERMIE :
DEFINITION, TRAITEMENTS, CONSEILS A
L'OFFICINE**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 31 Mai 2010

PAR

Tiaré-Anne FERRETTI MOSNIER

Née le 2 juillet 1982 à PAPEETE



EXAMINATEURS DE THESE

M. le professeur BUXERAUD Jacques
Mme MOREAU-COOK Jeanne
Mme le docteur Christine BONNET

- PRESIDENT
- DIRECTRICE
- JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2009/2010

THESE N° 3312/1

**LA SCLERODERMIE :
DEFINITION, TRAITEMENTS, CONSEILS A
L'OFFICINE**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 31 Mai 2010

PAR

Tiaré-Anne FERRETTI MOSNIER

Née le 2 juillet 1982 à PAPEETE

EXAMINATEURS DE THESE

M. le professeur BUXERAUD Jacques
Mme MOREAU-COOK Jeanne
Mme le docteur Christine BONNET

- PRESIDENT
- DIRECTRICE
- JUGE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

VICE-DOYEN

Monsieur le Professeur **CARDOT** Philippe

VICE-DOYEN

Madame **FAGNERE** Catherine, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES
PHARMACEUTIQUES :**

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE - HYDROLOGIE – ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN GIRY Karine	PHARMACIE GALENIQUE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUEE A LA THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHEMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

REMERCIEMENTS

Aucune de ces lignes ne saurait suffisamment exprimer la reconnaissance que je ressens face à des personnes qui m'ont autant fait confiance et cru en moi, malgré les déconvenues et les déceptions que j'ai pu leur faire vivre... Ces fidèles ce sont mes parents, et mon mari qui m'ont soutenu jusqu'au bout et qui m'ont permis d'être ici aujourd'hui.

Ce sont aussi ma famille, mes amis et ma directrice de thèse dont la gentillesse et la compréhension ont nourri ma motivation. Ce sont tous ceux qui ont su être présents tout au long de mon cursus universitaire et de la construction de ma vie professionnelle et familiale.

C'est mon fils, dont la joie de vivre et l'amour m'ont inspiré un encore plus bel avenir avec lui et pour lui.

Alors à tous ceux-là, merci...

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	8
CHAPITRE I Qu'est ce que la sclérodermie ?	9
I Définition et classification	10
A. Définition	10
B. Classifications	10
1. Les sclérodermies localisées	10
2. La sclérodermie systémique	11
3. Les différentes classifications	12
a. Barnett [5]	12
b. Rodnan et coll. [6]	13
c. Leroy et coll. [7]	13
II Epidémiologie	14
III Physiopathologie	15
A. Anomalies vasculaires	15
1. Rappels anatomiques sur les vaisseaux	15
a. L'intima	15
b. La média	16
c. L'adventice	16
2. Schéma de la vasculopathie	17
3. Les molécules impliquées et mécanisme	18
B. Anomalies des fibroblastes	19
1. Absence de régulation de la synthèse de collagène	20
2. Anomalies de transcription du gène codant pour le procollagène	21
3. Surproduction de radicaux libres	21
4. Anomalies provoquées par des facteurs extrinsèques	22
a. Cytokines	22
b. Anticorps	22
C. Maladie immunologique	23
1. Anomalies de l'immunité humorale	23
a. Lymphocytes B	23
b. Auto-anticorps	24
2. Anomalies de l'immunité cellulaire	24
D. Maladie génétique ?	25
IV Signes cliniques	26
A. Syndrome de Raynaud	26
B. Atteinte dermatologique	28
C. Atteinte digestive	29
1. Bouche	29
2. Œsophage	30
3. Estomac	30
4. Intestin grêle	30
5. Colon	31
6. Vessie	31

7. Foie	31
8. Pancréas	32
D. Atteinte rénale	32
E. Atteinte pulmonaire	33
1. La fibrose pulmonaire	33
2. L'hypertension artérielle pulmonaire	34
F. Atteinte cardiaque	34
1. Myocardite	34
2. Péricardite [43]	35
G. Atteinte articulaire	35
H. Atteinte osseuse	36
I. Atteinte musculaire	36
J. Atteinte endocrinienne	37
K. Atteinte neurologique	37
V Diagnostic de la sclérodémie [62]	38
A. Anamnèse	38
B. Examen clinique	38
1. La peau, les phanères, les muqueuses	39
2. Les articulations	40
3. Le cœur et tension artérielle	40
4. L'abdomen	41
C. Examens biologiques	41
1. Bilan initial et suivi	41
2. Immunologie	42
3. Les maladies associées	43
D. Actes techniques	44
1. La capillaroscopie	44
2. Au niveau des articulations	44
3. Exploration de la fonction musculaire	45
4. Exploration de la fonction respiratoire	45
a. Bilan initial et suivi de la fibrose interstitielle diffuse	45
b. Bilan initial et suivi de l'hypertension artérielle pulmonaire	46
5. Exploration de la fonction cardiaque	46
6. Exploration de la fonction rénale	47
7. Exploration des fonctions digestives	47
VI Evolution et pronostic	47
CHAPITRE II Les traitements	49
I Traitements de fond	50
A. La D-pénicillamine [65]	50
B. Les corticoïdes	51
C. Méthotrexate	51
D. Cyclophosphamide	52
E. Azathioprine	53
F. Interférons	53
G. Photophérèse extracorporelle	54
H. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques [77]	54
I. PUVAthérapie	55
J. Traitement de la fibrose	55
II Traitements spécifiques des différentes manifestations sclérodermiques	56

A.	Syndrome de Raynaud	56
1.	Vasodilatateurs.....	56
2.	Inhibiteurs calciques [82].....	57
3.	Analogues des prostaglandines [83]	58
4.	Traitements locaux.....	58
5.	Autres médicaments.....	59
B.	Sclérose cutanée	60
C.	Atteintes musculo-squelettiques et articulaires	61
1.	Les articulations	61
2.	Atteintes musculaires	62
3.	Calcinose sous-cutanée	62
4.	Les os.....	62
D.	Atteinte pulmonaire	62
1.	Fibrose interstitielle diffuse [89].....	62
2.	Hypertension artérielle pulmonaire.....	63
E.	Atteinte cardiaque	65
F.	Crise rénale sclérodermique	66
G.	Atteintes digestives	67
CHAPITRE III Conseils aux patients		69
I	Prise en charge psychologique et sociale des malades	70
II	Les mesures préventives à conseiller	71
A.	Le syndrome de Raynaud.....	71
B.	Les atteintes digestives.....	72
C.	L'atteinte pulmonaire.....	73
D.	L'atteinte musculaire	74
III	Le quotidien des malades	74
A.	La fatigue	74
B.	Les douleurs	75
C.	La grossesse chez la femme sclérodermique	76
CONCLUSION.....		77
ANNEXES		78
ANNEXE 1.....		79
ANNEXE 2.....		80
BIBLIOGRAPHIE.....		81
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....		92

INTRODUCTION

La sclérodermie est une maladie auto-immune, rare caractérisée avant tout par le durcissement de la peau. Le terme "Sclérodermie" du grec " skleros " : dur, et " derma " : peau, signifie "durcissement de la peau".

C'est une maladie non contagieuse pouvant exister sous une forme localisée, ou généralisée appelée sclérodermie systémique.

Mal comprise et d'origine encore inconnue, on ne sait pas la guérir mais on arrive à faire régresser de nombreux symptômes afin de rendre aux patients un quotidien plus agréable, et de stabiliser la maladie. Quant aux traitements de fonds, ils visent à freiner les mécanismes fondamentaux de la sclérodermie.

Une meilleure connaissance de cette maladie handicapante et des symptômes associés pourrait permettre aux professionnels de la Santé de soutenir, informer et d'assurer une meilleure prise en charge des malades sclérodermiques, dont on ignore pour la plupart, les difficultés de tous les jours.

CHAPITRE I

**Qu'est ce que la
sclérodermie ?**

I Définition et classification

A. Définition

La sclérodermie est une maladie auto immune caractérisée par une accumulation excessive de collagène dans le tissu conjonctif, associée à des anomalies de la micro circulation aboutissant à une fibrose et à des phénomènes d'oblitération vasculaire. La physiopathologie est encore mal comprise car très complexe : elle impliquerait des dysfonctionnements des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules du système immunitaire (lymphocytes et macrophages). De plus des facteurs environnementaux et génétiques pourraient favoriser sa survenue [1].

L'HAS (Haute Autorité de Santé) a déclaré en juillet 2008, selon les critères 2002, la sclérodermie systémique comme une maladie évolutive et l'a classée vingt et unième dans les Affections Longue Durée (ALD).

B. Classifications

On distingue tout d'abord, deux types de sclérodermies différentes : les sclérodermies cutanées pures dite localisées et la sclérodermie systémique.

1. Les sclérodermies localisées

Elles sont aussi appelées Morphées. Ce sont des maladies dermatologiques chroniques sans lésions viscérales. Il n'y a aucune composante vasculaire ni auto-immune (la recherche d'auto-anticorps est négative) [2]. Elles touchent la face, le tronc, les membres sous forme de plaques, de gouttes ou de bandes.

On les classe selon Peterson et Coll. [3] :

- Les morphées en plaques
- Les morphées bulleuses
- Les morphées linéaires (en bandes)
- Les morphées généralisées
- Les morphées profondes



Plaques de Morphée [a]

Il existe une forme de transition avec la forme systémique, en plaques multiples dite extensive des membres.

2. La sclérodermie systémique

A la forme dermatologique, s'ajoute une atteinte viscérale et vasculaire. Il existe différentes classifications de la sclérodermie systémiques mais chacune se base sur les critères de l'ACR (American College of Rheumatology) anciennement l'ARA (American Rheumatism Association) [4] :

- Un critère majeur : la sclérodermie proximale. Elle se caractérise par une modification typique de la peau avec raideur, épaissement et induration des zones touchées (tronc, cou, face et entre la naissance du

membre atteint et l'articulation métacarpo ou métatarso-phalangienne). L'atteinte est bilatérale et symétrique.

- Trois critères mineurs :

- La sclérodactylie : c'est une sclérodermie proximale limitée aux doigts et aux orteils.
- Ulcération des extrémités des doigts : ce sont des cicatrices punctiformes ou une perte de pulpe digitale dues à une ischémie ou de cause exogène.
- Fibrose des bases pulmonaires.

La sclérodermie est déclarée si on est en présence d'un critère majeur ou de deux critères mineurs.

3. Les différentes classifications

Il existe plusieurs systèmes de classification des sclérodermies selon différents critères, symptômes, évolution, forme, ... Elles portent généralement le nom de leur inventeur.

- a. Barnett [5]

Elle suit l'évolution cutanée de la maladie.

- Type I : sclérodermie cutanée limitée aux doigts. Le pronostic vital est bon.
- Type II : elle s'étend des doigts vers les membres (mains, pieds, bras, jambes).
- Type III : le tronc est atteint. Le pronostic devient négatif et le décès du patient intervient dans les cinq ans qui suivent.

b. Rodnan et coll. [6]

- Les sclérodermies localisées
- Le CREST syndrome : il se manifeste par une calcinose sous cutanée accompagnée d'un syndrome de Raynaud, d'une atteinte œsophagienne, d'une sclérodactylie et de télangiectasies ainsi que, parfois, d'une hypertension artérielle pulmonaire ou d'une fibrose pulmonaire. On l'appelle aussi sclérodermie distale. Le bilan sanguin fait apparaître la présence d'auto-anticorps anti-centromères.
- La sclérodermie diffuse : l'atteinte de la peau est plus diffuse et touche le tronc, les membres, la face, le cou. Elle est associée à une atteinte viscérale précoce : digestive, cardiaque, rénale, pulmonaire ou vasculaire. On note la présence d'auto-anticorps anti-Scl 70 (anti-topoisomérase).

c. Leroy et coll. [7]

C'est la classification la plus utilisée.

- Forme cutanée localisée : les morphées
- Forme cutanée diffuse
- Forme cutanée limitée : elle atteint la peau des doigts, des mains, des avant bras, de la face et des pieds. Elle touche surtout les femmes plus âgées ayant un syndrome de Raynaud depuis dix à quinze ans. Cette forme peut évoluer avec apparition d'hypertension artérielle pulmonaire, de calcifications sous cutanées, de télangiectasies et d'une névralgie du trijumeau. Des auto-anticorps anti-centromères sont identifiés au bilan sanguin.

II Epidémiologie

La sclérodermie est une maladie rare dont la prévalence est de 28 à 253 cas par million d'habitants et par an [8]. On compte environ 2,3 à 19 nouveaux cas par million d'habitants par an [9]. Cette incidence augmente avec l'âge et atteint un pic entre 45 et 64 ans [10].

Elle touche plus particulièrement les femmes avec un rapport femme / homme de 2,7 à 6 pour les sujets de moins de 45 ans. De plus, elle se déclarera plus tôt chez les femmes avec une moyenne de 35 ans contre 40 à 50 ans chez l'homme. Il est très rare de la retrouver chez les hommes de moins de 30 ans [11].

Ce facteur sexuel est aussi présent dans le taux de mortalité qui est deux fois plus élevé chez la femme [12].

Il existe des facteurs génétiques. Ainsi selon les ethnies, la production d'anticorps anti-RNP, anti-centromère et anti-Scl70 varie et ce en fonction de la répartition des systèmes HLA (Human Leukocyte Antigen) : les populations noires sont plus touchées par la sclérodermie systémique.

D'autre part, des cas de sclérodermie induite ont été rapportés : des facteurs environnementaux peuvent déclencher la survenue de la maladie, comme le chlorure de vinyle ou les solvants organiques qui favorisent l'apparition d'un syndrome de Raynaud ou d'une atteinte digestive, les amphétamines et les fortes vibrations, celle d'une sclérodactylie, la cocaïne, une atteinte rénale, la silice, silicone, le tryptophane, induisent une sclérodermie généralisée [13].

On a évalué le taux de survie moyen après un premier diagnostic à 60-70% après 5 ans et 40-50% après 10 ans. Cependant plus de deux tiers des cas évoluent vers une atteinte viscérale dont le pronostic vital est très sombre particulièrement lorsqu'on rencontre des complications cardio-pulmonaires, une hypertension artérielle pulmonaire ou des crises rénales sclérodermiques.

III Physiopathologie

La physiopathologie de la sclérodermie est encore mal connue. Elle résulte d'une altération vasculaire, de désordres immunologiques, de troubles du métabolisme du collagène, d'anomalies chromosomiques, ainsi que de facteurs génétiques ou environnementaux, ou de l'association de plusieurs de ces troubles selon la forme décrite.

A. Anomalies vasculaires

Elles jouent un rôle important dans la survenue du syndrome de Raynaud et des manifestations sévères telles que la crise rénale et l'hypertension artérielle pulmonaire.

1. Rappels anatomiques sur les vaisseaux

Les vaisseaux sont composés de trois tuniques principales :

- L'intima : c'est la couche la plus interne c'est-à-dire celle en relation avec la circulation sanguine (la lumière du vaisseau)
- La média : couche moyenne
- L'adventice : couche la plus externe

a. L'intima

Elle est formée de plusieurs sous-couches :

- L'endothélium : ensemble de cellules jointives qui se renouvellent en permanence tous les deux à trois mois. Sa surface est recouverte de microvillosités hérissées de glycoprotéines dont le rôle dans l'adhésion plaquettaire et donc dans la coagulation sanguine est capital.

- La membrane basale
- L'espace sous endothélial entouré par la limitante élastique : il est formé de fibres élastiques et de collagène incluses dans le muscle lisse. Cette sous couche interagit avec les macrophages.

b. La média

C'est la couche la plus épaisse. Elle se trouve entre deux manchons élastiques, les limitantes interne et externe. La média se compose de cellules musculaires lisses disposées en cercles concentriques autour d'un axe central qui est la lumière du vaisseau, et mélangées à des fibres de collagène.

c. L'adventice

Elle est formée de tissus conjonctifs et de fibres de collagène qui sont responsables de la fixation du vaisseau à la paroi des organes attenants. Cette couche est traversée par des artérioles et des veinules qui entretiennent la vascularisation du tissu.

Les veines ont un diamètre plus important que celui des artères. Leur média est beaucoup plus fine que celle d'une artère et l'adventice est plus épaisse. Les capillaires sont démunis de muscle lisse donc de média.

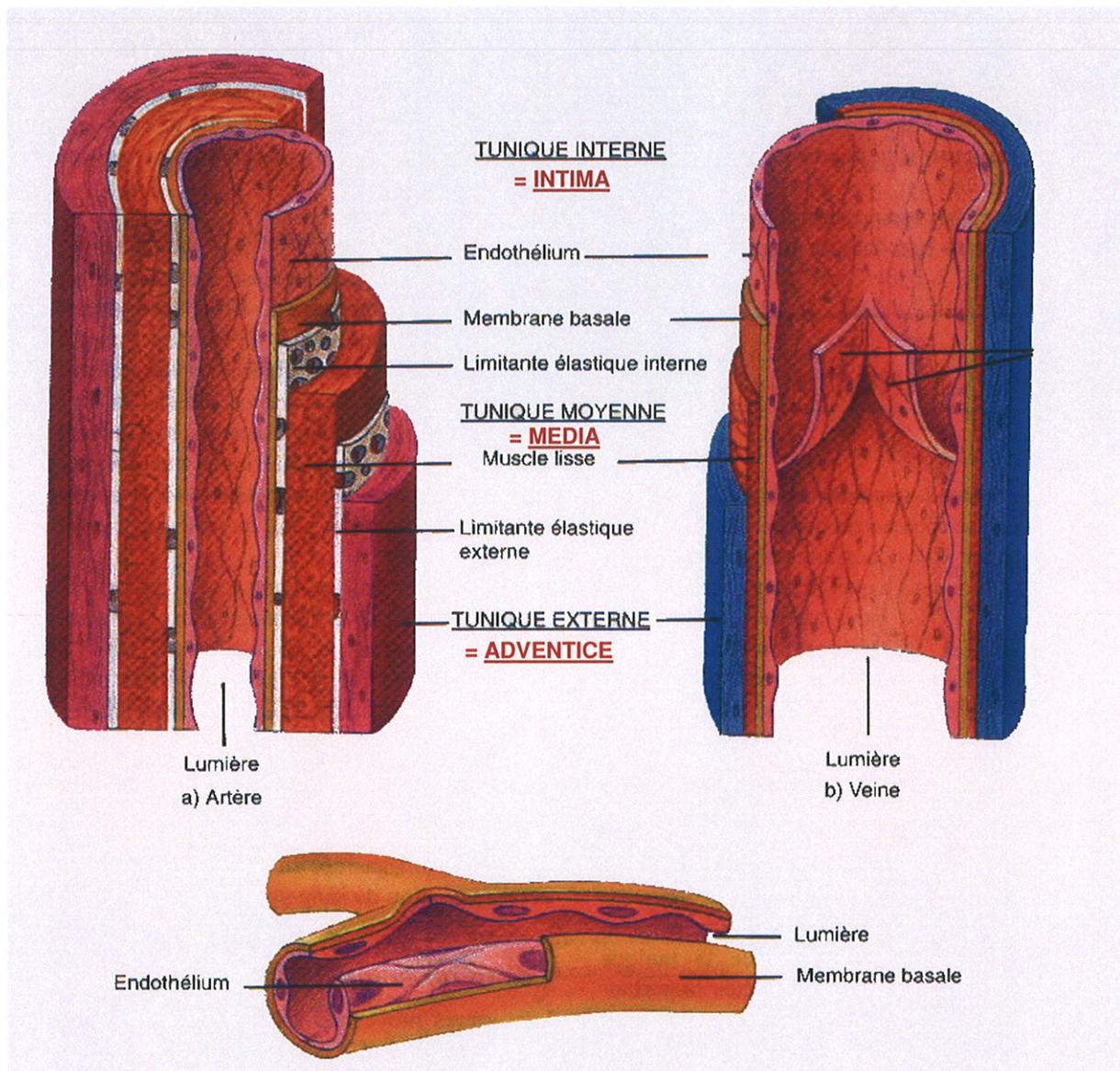


Schéma et coupe d'un vaisseau sanguin [b]

2. Schéma de la vasculopathie

L'altération vasculaire est précoce et touche les artérioles de calibre 50 à 500 μm c'est à dire la microcirculation. Les lésions initiales siègent au voisinage immédiat des cellules endothéliales et sont dues à une prolifération intimale et à une disjonction des cellules endothéliales. On voit apparaître un œdème et une duplication de la membrane basale. A un stade plus évolué, l'intima se sclérose et une nécrose fibrinoïde se crée, aboutissant à une obstruction du vaisseau. Ces modifications favoriseraient l'agrégation plaquettaire et l'infiltration des lymphocytes

et monocytes [14]. Ces phénomènes entraîneraient une réponse immune par activation des leucocytes. Le patient ressentira alors des vasospasmes intenses au niveau des extrémités et/ou des viscères. Ce sont les premiers symptômes du syndrome de Raynaud.

Il existerait également des facteurs déclencheurs de cette altération comme des facteurs environnementaux, génétiques, et des virus ayant une forte affinité pour l'endothélium.

3. Les molécules impliquées et mécanisme

Dans le cadre de la sclérodermie, la microvascularisation endothéliale est sévèrement endommagée, par forte apoptose cellulaire. Ce phénomène serait lié à un déséquilibre des signaux endothéliaux vasculaires, avec une surproduction d'endothéline et altération des prostacyclines et de l'acide nitrique [16].

La modification des cellules endothéliales serait due à la présence de granzyme I qui est une sérine protéase, présente dans les granules des lymphocytes T CD8 activés ou des cellules NK, et qui rendrait le sérum des malades cytotoxique. Les granzymes sont couplées à une perforine capable d'endommager les membranes cellulaires.

Une fois les cellules T cytotoxiques activées par la réponse immunitaire, elles synthétisent des facteurs de croissance, le CTGF (Connective tissue growth factor) le PDGF (platelet derived growth factor) et le TGF- β (transforming growth factor β) ainsi que des radicaux libres. Cette synthèse inadaptée favorise la production en excès de matrice extracellulaire.

De plus, ces molécules vont induire une prolifération des fibroblastes et une production d'endothéline-1 (ET-1). Ce puissant vasoconstricteur possédant aussi une action fibrosante [15], est présent en fort taux dans le sang des patients. Il intervient dans l'initiation de la fibrose en favorisant la prolifération des cellules musculaires lisses et des fibroblastes ainsi que la synthèse de matrice extracellulaire. L'endothéline 1 agit grâce à deux récepteurs ET_A et ET_B situés à la surface des cellules musculaires ou endothéliales. Son action est naturellement contre balancée

par le monoxyde d'azote d'origine endothéliale (vasodilatateur, antiagrégant plaquettaire). Or les taux de monoxyde d'azote sont très bas chez les sclérodermiques. Cette déficience en vasomodulateur favorise les troubles vasomoteurs et l'atteinte anatomique des vaisseaux, entraînant les spasmes vasculaires, l'interruption de la perfusion tissulaire et la production de radicaux libres [16].

L'altération des cellules ainsi initiée, l'endothélium va activer les neutrophiles et les plaquettes. L'agrégation plaquettaire induite aura pour effet une synthèse supplémentaire des facteurs TGF- β et PDGF, ainsi que la formation de molécules augmentant la perméabilité vasculaire. Le passage vers le milieu extra vasculaire est alors facilité pour les lymphocytes T auxiliaires qui formeront un infiltrat autour des vaisseaux.

D'autre part, cette détérioration cellulaire active les cytokines qui vont amplifier l'expression de molécules d'adhésion : ELAM-1 (Endothelial Leucocyte Adhesion Molecule-1), VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) et ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) ; celles-ci vont, entre autre, favoriser l'adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales.

La synthèse de ces molécules créera une interaction entre les cellules endothéliales et les lymphocytes et fibroblastes : TGF- β stimule la production des composants de la matrice extra cellulaire, PDGF celle du collagène, et il active les monocytes et fibroblastes ; les ligands permettent l'adhésion et la marginalisation des leucocytes aux cellules endothéliales.

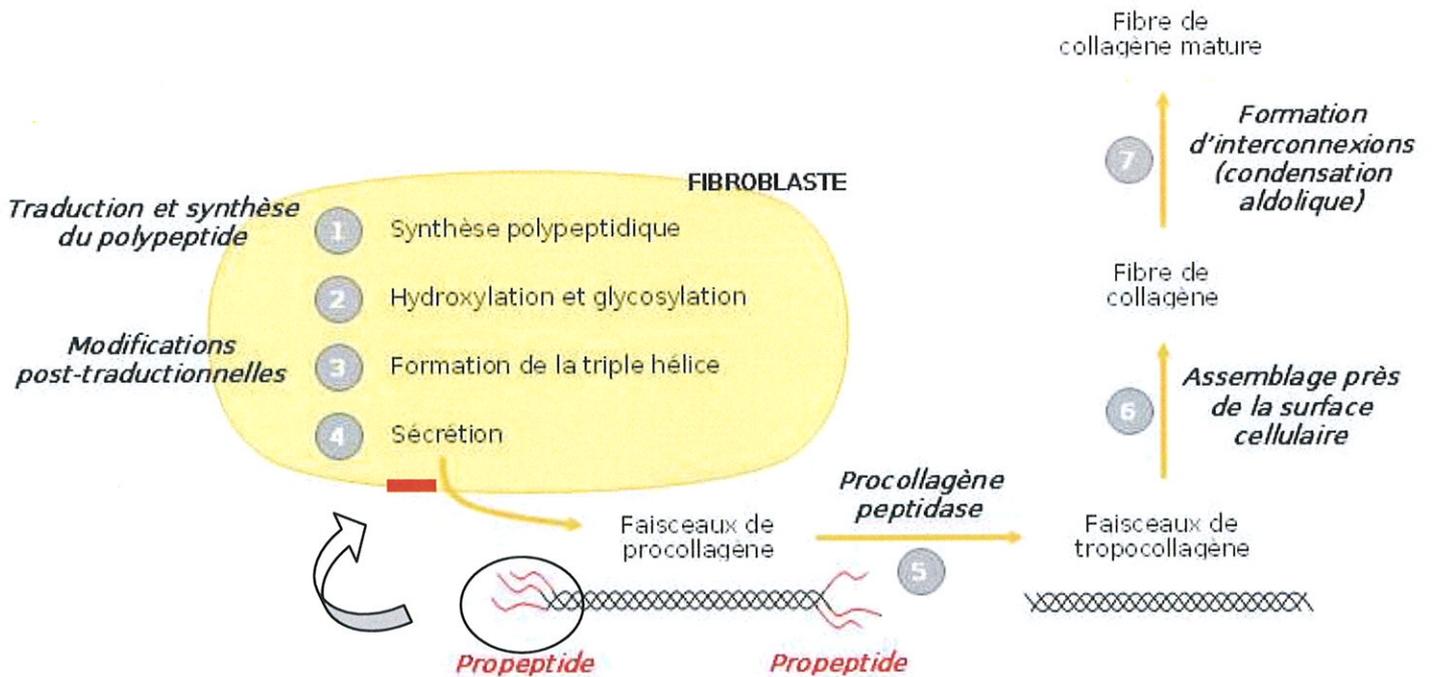
B. Anomalies des fibroblastes

Il existe plusieurs mécanismes intervenant dans la survenue de la sclérose, et ceux-ci ne sont pas encore totalement expliqués. La surproduction de collagène, de fibronectine, des protéoglycanes, de laminine et des autres constituants de la matrice

extra cellulaire par les fibroblastes précédemment activés et différenciés en myofibroblastes, est à l'origine de la lésion sclérodermique.

1. Absence de régulation de la synthèse de collagène

Dans un organisme sain, les fibroblastes synthétisent du procollagène qui aboutira par excision enzymatique des propeptides amino terminales, au collagène. Les molécules de collagène se rassemblent en fibrilles. Les propeptides, libérés entre les cellules, régulent cette synthèse par rétrocontrôle positif au niveau des cellules sécrétrices.



Biosynthèse du collagène [c]

Chez le sclérodermique, le propeptide excisé ne se lie pas au fibroblaste, ce qui empêche la régulation de la synthèse et entraîne une surproduction de collagène. Les fibrilles synthétisées en grand nombre seront fines et fragiles, entraînant un épaississement appelé fibrose. Si ce phénomène se produit au niveau des capillaires, il provoquera alors une obstruction vasculaire [17].

2. Anomalies de transcription du gène codant pour le procollagène

Comme expliqué dans le chapitre précédent, des facteurs de croissance PDGF et TGF- β sont synthétisés par les cellules endothéliales après lésions de celles-ci. Il a été démontré que les fibroblastes étaient, eux aussi, capables d'augmenter le taux de TGF- β produit suite à l'agrégation plaquettaire. Or ce facteur de croissance a la capacité de se fixer sur des récepteurs spécifiques situés sur la membrane des fibroblastes, créant un signal à travers des protéines intracytoplasmiques « smad ».

Le trimère formé de TGF- β /récepteur type I - récepteur type II va phosphoryler smad 2 et 3 qui pourront alors s'associer à smad 4 pour former un ensemble migrant vers le noyau cellulaire. Il y régulera la transcription du gène codant pour le procollagène. Cette cascade de signaux est inhibée par smad 7 [18].

Chez le malade sclérodermique, les fibroblastes comportent une accumulation nucléaire anormale de smad 3 phosphorylés et une absence de smad 7. On aura donc une surproduction de collagène par défaut d'inhibition du signal et par accentuation de la transcription du gène codant pour le procollagène.

3. Surproduction de radicaux libres

Les fibroblastes des patients vont synthétiser de façon spontanée, de grandes quantités de radicaux libres type ions superoxydes ($O_2^{\cdot -}$), ce qui pourrait être dû à un phénomène d'ischémie-reperfusion suite à l'obstruction vasculaire et les vasospasmes. Ces molécules vont stimuler la prolifération fibroblastique et de ce fait, la synthèse de collagène par hyperexpression du gène type I [19].

La formation de radicaux libres dépendrait aussi en partie du facteur PDGF et donc, de l'agrégation plaquettaire provoquée par la sclérose vasculaire [20].

4. Anomalies provoquées par des facteurs extrinsèques

a. Cytokines

Les taux de cytokine IL-4 dans le sérum des patients sclérodermiques sont très élevés. Or cette cytokine a pour rôle de stimuler la croissance des fibroblastes, de favoriser le dépôt de la matrice extra cellulaire au niveau des tissus ; son augmentation va donc aggraver la pathogénie de la sclérodemie [21]. IL-4 provient des lymphocytes B et T et en particuliers les CD8+ et les Th2 [22].

Les cellules endothéliales activées produisent du TGF- β , du PDGF et de l'endothéline 1. TGF- β et PDGF sont impliqués dans le chimiotactisme des fibroblastes. Ils stimulent leur prolifération et la synthèse de matrice extra cellulaire. L'endothéline 1 est vasoconstrictrice et stimule la synthèse du collagène.

b. Anticorps

Le sang des malades contient des anticorps anti-fibroblastes identifiés dans les années 80 et aujourd'hui facilement détectés par technique ELISA, surtout dans le cas de formes diffuses. Ces anticorps vont induire la synthèse de ligands (ICAM-1) et de cytokines (IL-1 α , IL-1 β et IL-6) au niveau de la membrane des fibroblastes. En effet, les anticorps vont se fixer sur l'ADN topoisomérase I libérée lors de la nécrose cellulaire, et se lier à la membrane fibroblastique [23]. Les patients sclérodermiques dont le sérum contiendrait des anticorps anti-topoisomérase, présenteraient aussi une augmentation de l'expression du gène de la caspase 3 qui est une enzyme dont l'activation engendre la mort cellulaire programmée ou apoptose en catalysant le clivage spécifique de certaines protéines intracellulaires [24].

Des anticorps anti-cellules endothéliales seraient présents dans le sérum de 40 à 50% des personnes sclérodermiques. Ils correspondraient à des profils d'hypertension pulmonaire et d'ischémie vasculaire digitale. Ils induiraient l'apoptose des cellules microvasculaires endothéliales [25].

On a aussi, récemment découvert des anticorps dirigés contre le récepteur de PDGF situé sur les fibroblastes, qui provoqueraient la phosphorylation de tyrosine

kinase intracytoplasmique, induisant la formation de radicaux libres ($O_2^{\cdot -}$) par activation de la NADPH oxydase [20].

C. Maladie immunologique

1. Anomalies de l'immunité humorale

a. Lymphocytes B

Les lymphocytes B sont des cellules qui une fois activées, sont non seulement productrices d'anticorps mais sont aussi des cellules présentatrices d'antigènes capables de synthétiser l'IL-6. Or cette cytokine stimule directement les fibroblastes et augmente la production de matrice extra cellulaire.

Certaines études ont montré que les patients sclérodermiques exprimeraient les molécules CD19 de façon plus importante que les sujets sains (environ 20%). Ces molécules étant exprimées par les lymphocytes B, cela expliquerait donc une suractivation de ces derniers, entraînant un excès de la stimulation fibroblastique et une surproduction de collagène par rapport aux personnes non malades [26]. De plus, CD19 est régulée par le BAFF (B cell activating factor), molécule de la famille du TNF α et donc intervenant dans la prolifération et l'activation des lymphocytes B. Or, les taux de BAFF dans le sang des patients sont bien plus élevés que chez les sujets sains, et il semblerait que ce taux augmente avec la sévérité de l'atteinte cutanée [27].

D'autre part, les lymphocytes B activés produisent des anticorps. Ici, leur activité est très importante entraînant une synthèse importante d'immunoglobulines dont des auto-anticorps le plus souvent non spécifiques. Certains auto-anticorps sont spécifiques et généralement d'un seul type chez un patient donné c'est-à-dire pour un profil clinique particulier [28].

b. Auto-anticorps

Dans 90% des cas, les auto-anticorps sont antinucléaires. Ce sont des anticorps non spécifiques dont la détection par immunofluorescence, permet de diagnostiquer précocement la sclérodermie et d'en déterminer le pronostic.

Il en existe des spécifiques associés à une forme clinique particulière de la maladie :

- anticorps anti-topoisomérase I dits anti-Scl-70 présents dans 25 à 65% des formes diffuses. Ils agissent au niveau de la réplication et la transcription de l'ADN
- anticorps anti-centromère dans 30 à 60% des formes cutanées limitées
- anticorps anti-ARN-polymérase III associés à la survenue de la crise rénale
- anticorps anti-fibrillarine lors d'une myosite, d'une hypertension artérielle pulmonaire
- anticorps anti-fibroblastes (AFA) dans la sclérodermie systémique associée à une hypertension artérielle pulmonaire (30% des cas). Ils sont capables d'activer les fibroblastes et d'induire une inflammation. De plus ils peuvent se lier à la topoisomérase I [29]
- anticorps anti-récepteur du PDGF provoquant la synthèse de radicaux libres par les fibroblastes [30] par phosphorylation de tyrosine kinase intracytoplasmique, stimulant l'expression du gène type I du collagène.
- anticorps anti-cellule endothéliale (AECA : anti-endothelial cell antibodies) activant les cellules endothéliales, provoquant la synthèse de molécules d'adhésion et une apoptose en présence de cellules NK [31]

2. Anomalies de l'immunité cellulaire

L'activation des lymphocytes, monocytes et macrophages engendre une production de cytokines IL-1, IL-2, IL-4 et IL-6. Cette synthèse est accentuée chez les sclérodermiques, par une suractivation de ces cellules du système immunitaire. Or, comme nous l'avons décrit ci-dessus, les cytokines modifient la prolifération des

fibroblastes entraînant l'augmentation de la fabrication de la matrice extra cellulaire composée de collagène, de fibronectine, de laminine et de cytotactine. Cette dernière est, de plus, capable d'activer les lymphocytes et de moduler les cellules endothéliales favorisant la prolifération cellulaire, l'expression des molécules d'adhésion aux cellules T, ce qui va renforcer la cascade réactionnelle.

Les lymphocytes CD4+ activés sont très présents dans les zones d'infiltrat périvasculaire du derme, au contact des fibroblastes [32]. Les lymphocytes CD8+ se retrouvent dans les lésions cutanées.

D'autre part, on a décrit une expression anormale des antigènes HLA de classe II sur les fibroblastes ce qui augmenterait leur reconnaissance et suractiverait les lymphocytes.

Il existe aussi un grand nombre de lymphocytes T $\gamma\delta$ surtout chez les malades possédant les anticorps anti-Scl 70, ce qui suggèrerait le rôle possible d'antigène spécifique du derme dans la prolifération anormale des LT, chez les patients atteints de sclérodermie [33].

D. *Maladie génétique ?*

L'analyse récente du génome a permis de définir des régions associées au phénotype de sclérodermie. Elles comprennent les gènes Secreted Protein Acid and Rich in Cysteine (SPARC), complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), Fibrilline 1, topoisomérase I et PDGF β 22q13 [34]. Des polymorphismes et des mutations de ces gènes ont été décrits chez quelques malades et parmi des modèles murins.

On a réussi à trouver des correspondances entre le complexe majeur d'histocompatibilité et les réponses autoimmunes. Ainsi les autoanticorps anti-topoisomérase 1 et anticentromères sembleraient liés aux allèles HLA-DQB1. Les anti-topoisomérases 1 plus spécifiquement aux haplotypes HLA-DRB1 et HLA-DPB1. Les anticorps anti-Scl 70 correspondraient aux HLA-DRB1*0301, DQA1*0501, et DQB1*0201. Les anticorps anti-fibrillarine 1 seraient liés quant à eux, aux haplotypes HLA-DQB1*06 [35].

Ces récentes observations pourraient servir de point de départ à de nouvelles investigations dans le domaine de la thérapeutique.

Certaines études ont mis en évidence qu'un antécédent familial serait un facteur de risque de la sclérodermie : on a découvert la présence d'auto-anticorps anti-Sci 70 chez des parents de sclérodermiques. De plus il existe une concordance des anomalies immunologiques chez des jumeaux monozygotes de l'ordre de 95% pour des anticorps antinucléaires [36].

Cependant, les formes familiales sont extrêmement rares c'est pourquoi on ne peut expliquer la survenue de la maladie seulement par la présence d'une prédisposition génétique.

IV Signes cliniques

A. *Syndrome de Raynaud*

Ce syndrome est un phénomène vasomoteur paroxystique des extrémités, apparaissant dans 95% des sclérodermies systémiques contre 5% dans la population générale [37]. Il est déclenché par le froid et se déroule en deux phases : la phase syncopale et la phase d'asphyxie.

La première phase intervient brutalement : les doigts deviennent symétriquement froids, blancs et engourdis. Cela dure quelques minutes si les mains sont réchauffées. Puis les doigts se recolorent. C'est la deuxième phase qui est douloureuse. Dans le cadre de la sclérodermie, ces crises sont tellement rapprochées que les extrémités peuvent rester blanches à la moindre exposition au froid, et se cyanoser. Cette atteinte peut s'étendre au nez, aux oreilles, à la langue et aux pieds.



Phase syncopale du syndrome de Raynaud [d]

Une ischémie apparaît parfois entraînant des complications type ulcérations punctiformes, escarres pulpaire ou phlyctènes. Ces lésions sont douloureuses et peuvent se surinfecter rendant la cicatrisation difficile.



Ulcérations punctiformes des extrémités des doigts [e]

Le syndrome de Raynaud est diagnostiqué par capillaroscopie qui montre une interruption de la micro vascularisation, la présence de mégacapillaires ou des zones totalement avasculaires. On fait, en parallèle une recherche d'auto-anticorps antinucléaires et anticentromères [38].

Ce syndrome va souvent précéder de quelques mois à quelques années d'autres symptômes de la sclérodermie.

B. Atteinte dermatologique

La sclérose cutanée est le premier symptôme de l'atteinte dermatologique. Elle est le résultat de l'épaississement des faisceaux de collagène sous l'épiderme. La peau perd de sa souplesse et devient difficile à plisser et à pincer. Elle comporte trois stades :

- le stade initial parfois œdémateux, où la peau est tendue car les plis disparaissent, les doigts paraissent saucissonnés et le visage semble recouvert d'un masque. Les annexes cutanées et leurs productions diminuent
- les stades scléreux et atrophiques : la peau devient dure de couleur ivoire et parallèlement, très fine. Les plis n'existent plus.

La sclérose touche souvent le visage : la peau du front et le contour des yeux est lisse, les lèvres sont amincies, il n'y a plus de mimiques, l'ouverture de la bouche est de plus en plus limitée.



Visage sclérodermique [f]

Les mains sont touchées en même temps ou parfois avant la face, c'est la sclérodactylie. Elle atteint d'abord les doigts qui deviennent raides et effilés, les ongles se recourbent autour des extrémités imitant une griffe. La peau ne se plisse plus.

Dans certains cas graves, des complications de la sclérose apparaissent. Ce sont des ulcérations torpides des extrémités qui pourront nécessiter une amputation, des ulcérations de jambes, des coudes et des zones interphalangiennes, des télangiectasies des mains et du visage (lors du syndrome CREST).

D'autres atteintes dermatologiques sont à noter : une pigmentation anarchique avec des zones d'hyperpigmentation réticulée ou ponctuée et des zones achromiques qui donnent un aspect vitiligo. On observe aussi parfois un prurit généralisé, et dans le cas du CREST syndrome, des calcifications sous cutanées au niveau des doigts, des tissus mous des avant-bras, des coudes et des genoux. Ces calcifications sont des dépôts d'hydroxyapatite en grains recouverts de peau qui peut être normale, érythémateuse ou ulcérée.

Lors du suivi de la sclérodermie, on va observer l'extension cutanée et la noter par le score de Rodnan [39]. Cette évolution est importante car elle définit le pronostic vital de la maladie : si les symptômes dermatologiques progressent, signifiant une généralisation vers une atteinte viscérale, le pronostic sera mauvais.

C. Atteinte digestive

Elle est la plus fréquente des atteintes après celle de la peau. Elle aboutit à une dénutrition sévère obligeant à mettre en place une alimentation parentérale.

1. Bouche

On observe chez les patients de nombreux symptômes aboutissant tous à l'impossibilité pour lui de s'alimenter normalement :

- l'ouverture de la bouche est limitée et diminue avec l'évolution de la maladie, c'est la microstomie
- les papilles s'atrophient provoquant un trouble du goût
- le frein lingual est atteint, diminuant la mobilité de la langue
- des télangiectasies se créent autour des lèvres et sur la muqueuse buccale
- on a épaissement de la membrane alvéolo-dentaire aboutissant à la chute des dents

2. Œsophage

Cette atteinte est très fréquente et précoce. Dans la moitié des cas, elle est asymptomatique. Dans le cas contraire, on a noté l'apparition de dysphagie, de douleurs et brûlures, des régurgitations, des nausées, une diminution du tonus du sphincter inférieur entraînant un reflux gastro-œsophagien et une augmentation de l'acidité.

3. Estomac

Les symptômes touchant cet organe sont plus rares.

Il y a dilatation stomacale et diminution du péristaltisme provoquant une atonie et une stase alimentaire.

4. Intestin grêle

On a noté, dans de rares formes de sclérodermies, soit un syndrome de pseudo-obstruction intestinale, soit un syndrome de malabsorption résultant d'une pullulation microbienne induite par la stase intestinale. Dans ce dernier, les vitamines B12, l'acide folique, le calcium et le glucose ne seront plus absorbés entraînant de sévères carences et la mort dans 50% des cas [40]. Afin de limiter voire de stopper ce phénomène, on délivrera un traitement antibiotique au patient.

5. Colon

L'atteinte du colon est très peu fréquente et se manifeste sous forme de constipation douloureuse, ou d'une alternance diarrhée/constipation. Un examen radiologique met en évidence de nombreux diverticules carrés, correspondants à des zones d'atrophie musculaire qui, en cas de rupture, provoqueraient une péritonite.

Le problème majeur est l'incontinence anale due à une hypotonie du sphincter anal. Le traitement sera tout d'abord préventif en traitant la constipation qui oblige à de gros efforts musculaires du sphincter, puis on fera pratiquer par un kinésithérapeute une rééducation périnéale et ceci dès l'apparition des premiers symptômes. Dans les cas les plus graves, une intervention chirurgicale sera pratiquée sur le sphincter.

6. Vessie

Lors d'une sclérodermie systémique, une fibrose peut se développer au niveau de la vessie, la rendant rigide et diminuant sa taille. Cela provoquera des troubles fonctionnels à type de fuites urinaires, de mictions fréquentes, ou d'incontinence urinaire.

Il existe aussi des cas présentant des télangiectasies tapissant la muqueuse et causant une hématurie.

Les médecins préconisent des séances de kinésithérapie afin de prévenir ou d'améliorer les troubles liés à l'évolution de la sclérose et la gêne sociale occasionnée. Un suivi psychologique peut aussi s'avérer nécessaire.

7. Foie

On retrouve dans la plupart des cas, une cirrhose biliaire qui, associée au CREST syndrome, donne un syndrome de Reynolds [41]. On a pu observer aussi quelques hépatites chroniques, et fibroses de la veine porte, mais ces manifestations sont rares.

8. Pancréas

Encore plus rares, ces lésions sont du type nécrose, calcifications, et insuffisance ou hypersécrétion pancréatique.

D. Atteinte rénale

Dans la grande majorité des cas, on observe une simple protéinurie sans gravité. Cependant, elle est la principale cause de décès de la sclérodermie systémique. En effet, il existe une forme très grave de cette atteinte, qui est la crise rénale sclérodermique [42]. C'est une insuffisance rénale aiguë, ischémique, souvent associée à une hypertension artérielle sévère voire maligne, donnant de violentes céphalées accompagnées de troubles de la vision, d'une protéinurie, d'une hématurie et d'une insuffisance cardiaque.

La crise rénale sclérodermique apparaît plus souvent chez des patients dont la forme cutanée évolue rapidement. L'état du malade se détériore très vite et sans traitement la mort survient en un mois.

Steen a répertorié les facteurs prédictifs de cette crise [43] : présence d'anticorps anti-ARN polymérase III, anémie, péricardite, atteinte cutanée diffuse, progression rapide de l'épaississement cutané,... cela a permis de mettre les patients à risque sous surveillance médicale accrue.

L'atteinte rénale est liée à la composante vasculaire de la maladie : ce sont les artères arquées et interlobulaires qui sont touchées. On y retrouve une prolifération des cellules endothéliales et une infiltration intimale par des matières mucoïdes ou fibrinoïdes, provoquant le rétrécissement de la lumière vasculaire voire son obstruction totale [44]. Le flux plasmatique rénal s'en trouve ralenti, entraînant une hypersécrétion de rénine. Or la rénine est un puissant vasoconstricteur, et va donc entretenir la réduction du flux par diminution du diamètre des petits vaisseaux (artéioles pré et post glomérulaires) et provoquer une hypertension artérielle par synthèse d'angiotensine II.

Les lésions glomérulaires sont beaucoup plus rares.

L'utilisation des Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion a permis d'améliorer le pronostic des patients et d'éviter dans beaucoup de cas, l'évolution vers une insuffisance rénale terminale.

E. Atteinte pulmonaire

C'est la deuxième localisation sclérodermique après le tube digestif et la troisième cause de mortalité après le rein et le cœur.

Elle peut exister précocement, sans signes cliniques ou radiologiques, c'est alors un simple trouble de la diffusion. Elle est responsable de dyspnée, d'une toux sèche et de douleurs thoraciques.

Il existe deux tableaux différents : la fibrose interstitielle diffuse et l'hypertension artérielle pulmonaire. Ils peuvent apparaître de façon indépendante l'un de l'autre. On a cependant remarqué l'apparition de complications comme des syndromes obstructifs, des atteintes pleurales [45] suite à une insuffisance cardiaque, des hémorragies alvéolaires et des kystes pulmonaires [46]. De plus l'association à un reflux gastro-œsophagien génère des pneumopathies d'inhalation.

1. La fibrose pulmonaire

Elle touche 60 à 80% des malades.

La fibrose pulmonaire se manifeste par une dyspnée d'effort, une toux non productive et des râles crépitants. Elle est caractérisée par des lésions en rayons de miel prédominant au niveau des bases pulmonaires : on observe une atteinte interstitielle initiale avec alvéolite lymphocytaire, puis une fibrose dense diffuse infiltrant les parois alvéolaires [47]. Les capillaires sont rapidement collabés par l'hyperplasie des fibres de collagène.

Généralement, cette fibrose ne s'aggrave pas rapidement et ne réduit pas la survie des patients si elle est bien surveillée lors d'explorations fonctionnelles respiratoires régulières (capacité pulmonaire, volume résiduel, radiographies, ...).

2. L'hypertension artérielle pulmonaire

Dans près d'un tiers des cas, le tableau décrit est celui d'une hypertension artérielle pulmonaire, associant une dyspnée d'effort et une toux chronique. Son évolution est très grave : elle est la troisième cause de mortalité au cours de la sclérodermie et on estime à douze mois la survie moyenne des patients après son diagnostic et seulement 7% des malades sont en vie après cinq ans contre 80% en l'absence d'hypertension artérielle pulmonaire [48]. Or les symptômes sont généralement bien supportés par les sujets sclérodermiques, ce qui nécessite une recherche systématique par écho-doppler cardiaque des premiers signes [49]. On effectuera aussi une évaluation biologique basée sur la recherche entre autre d'auto-anticorps anti-fibrillarine.

La probabilité de présence d'une hypertension artérielle pulmonaire est augmentée lors d'un CREST syndrome [49].

En résumé un cas réunissant tous les facteurs favorisants (CREST syndrome, toux chronique, dyspnée d'effort, anticorps anti-fibrillarine) doit justifier un dépistage automatique de l'hypertension artérielle pulmonaire, par écho-doppler.

F. Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque est aujourd'hui systématiquement recherchée par ECG, échographie et scintigraphie au thallium car son pronostic est grave. On détectera une hypertrophie ventriculaire gauche, une déviation gauche de l'axe, un épanchement péricardique et une insuffisance ventriculaire droite [50]. La symptomatologie est de type dyspnée d'effort, palpitations et gêne thoracique.

Les trois tuniques cardiaques peuvent être touchées, cependant les lésions de l'endocarde restent exceptionnelles [44].

1. Myocardite

C'est la plus fréquente et la plus grave. Le patient ressent de fortes douleurs thoraciques, présente des troubles du rythme et de la conduction. A l'exploration cardiaque on constate une destruction du tissu sain, remplacé par la fibrose

provoquant une insuffisance cardiaque gauche. Ces lésions seraient dues à un trouble de la microcirculation coronaire induisant une ischémie myocardique. D'autre part, on a pu décrire des spasmes intermittents semblables à ceux présents lors du syndrome de Raynaud [39]. Un traitement par vasodilatateurs s'avèrerait donc bénéfique dans l'objectif de ralentir l'extension des lésions myocardiques [51].

2. Péricardite [43]

La péricardite sclérodermique reste généralement silencieuse. On ne la détecte que dans 16% des cas avec sclérodémie diffuse et chez 30% des patients atteints de CREST syndrome. Les sujets auront alors des douleurs thoraciques chroniques accompagnées d'une dyspnée. Les examens montreront une cardiomégalie due à un épanchement péricardique et une insuffisance cardiaque associée le plus souvent à une insuffisance rénale sévère amenant à un mauvais pronostic.

L'épanchement n'est pas inflammatoire et ne réagit donc pas à une corticothérapie. D'autre part on observe fréquemment, une cardiomyopathie associée due à une infiltration fibrinoïde du reste du cœur. Elle est à l'origine de troubles du rythme, de la conduction et d'un épaissement valvulaire.

Ces troubles de conduction pourront aboutir à un bloc de branche voire à une asystolie mortelle. Ces complications restent rares mais une surveillance cardiaque systématique sera effectuée chez tous les patients sclérodermiques.

G. Atteinte articulaire

On la retrouve dans 45 à 90% des sclérodémies systémiques. La moitié des patients manifestaient lors de la première année de leur sclérodémie, des arthralgies ou des arthrites des doigts, des poignets, des genoux et des chevilles. Cet enraidissement articulaire peut faire penser à une polyarthrite rhumatoïde débutante, avec une inflammation et des mouvements limités [52].

Cette atteinte est souvent bilatérale et symétrique. Elle fait partie des premiers signes de la sclérodémie systémique.

Les radiographies montrent des dépôts fibrineux dans le liquide synovial induisant des ténosynovites des extrémités des membres, une fibrose collagène dense avec thrombose des vaisseaux, un épaississement des parties molles périarticulaires et une ostéoporose juxta-articulaire.

Les ténosynovites provoquent des craquements des articulations et des sensations de crissements. Elles traduisent l'évolution rapide et diffuse de la maladie [53].

De rares cas de destruction articulaire ainsi que d'ostéonécroses de la tête fémorale, nécessitant la pose d'une prothèse, ont été rapportés [54].

H. Atteinte osseuse

L'atteinte osseuse possède plusieurs stades : au départ on a résorption des houppes des dernières phalanges, puis l'ostéolyse évolue provoquant dans le pire des cas, la disparition totale de la phalange [44].

L'extension au radius (extrémité inférieure) ou au cubitus, à la clavicule, aux côtes et au rachis cervical restent un phénomène extrêmement rare [55].

D'autre part, on a recensé quelques atteintes de la mâchoire avec épaississement au niveau de la zone de fixation de la dent, entraînant un déchaussement.

I. Atteinte musculaire

Présente dans la majorité des cas de sclérodermies, elle se manifeste par des myalgies et un déficit modéré des muscles proximaux [56]. On remarque une fibrose interstitielle dans le muscle entraînant parfois, la dégénérescence des fibres. Un dosage des enzymes musculaires comme CPK (Créatinine PhosphoKinase) et les aldolases montre une augmentation modérée des taux sanguins.

Les patients touchés par ces lésions ont un risque d'atteinte myocardique plus important que la population générale des sclérodermiques.

On a noté d'autres manifestations de cette atteinte :

- polymyosite qui est une myopathie inflammatoire généralisée
- dermatomyosite associant des plaques inflammatoires sur le corps et une inflammation de toutes les fibres musculaires (lisses, cardiaques, ...)

Le diagnostic et le suivi thérapeutique seront effectués par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) [57].

J. Atteinte endocrinienne

Elle consiste essentiellement en une atteinte thyroïdienne avec hyper ou hypothyroïdie. Dans ce dernier cas, on remarque la présence d'anticorps antithyroïdiens.

Il existe aussi une atrophie des glandes surrénales mais on hésite sur la cause : est-elle due à la maladie elle-même ou au traitement par corticothérapie ?

K. Atteinte neurologique

L'atteinte neurologique est rare. Il s'agit soit de compressions dues à la sclérose, au niveau des sites anatomiques où les nerfs sont vulnérables par exemple le canal carpien [58], ou le visage, provoquant des névralgies du trijumeau [59]. Cette dernière est caractéristique avec paresthésies, engourdissements et moins fréquemment, des douleurs. L'atteinte est bilatérale.

On a relevé de plus, quelques cas de neuropathies périphériques, de mononévrites multiples et de compression médullaire par calcification intrarachidienne [60].

Toutes ces manifestations sont très souvent secondaires à une encéphalopathie hypertensive, à un infarctus cérébral ou à une artérite cérébrale ou carotidienne [39].

Il a été observé des calcifications anormales d'artères du cerveau à partir de scanner, expliquant l'origine des troubles fonctionnels du système nerveux central. De rares cas de modification de l'irrigation cérébrale ont été décrits, provoquant des troubles de la mémoire et des démences.

Une résultante psychiatrique existe et dépend de la sévérité de l'atteinte cutanée. Elle s'exprime sous la forme d'anxiété, de dépression, et de troubles obsessionnels compulsifs [61].

V Diagnostic de la sclérodermie [62]

A. Anamnèse

Le médecin va chercher à retracer l'historique de la maladie du patient. Il va essayer d'estimer la date de son début c'est-à-dire d'apparition des premiers symptômes qui sont dans la plupart des cas, ceux du syndrome de Raynaud.

Puis il évaluera la gravité de l'atteinte par l'étude des lésions cutanées. Ainsi il notera la présence d'épaississements de la peau ou de zones dyschromiques, et précisera leur localisation.

En effet selon la zone anatomique atteinte, le pronostic médical ne sera pas le même : si le tronc et les membres sont touchés le pronostic sera négatif.

Il est aussi très important de prendre en compte la date d'apparition des lésions et d'en étudier leur évolution : si l'évolution est lente et que l'atteinte reste digitale, ou faciale, on peut espérer qu'elle n'évoluera pas vers les viscères. Au contraire, si les lésions s'étendent rapidement, le diagnostic de sclérodermie systémique sera étudié.

Dans le cas d'évolution rapide ou d'atteinte du tronc et des membres, la question d'une sclérodermie diffuse est posée. Le sujet sera alors soumis à une série d'examens afin d'évaluer, s'ils existent, ou de découvrir, s'ils sont silencieux, des troubles respiratoires, cardiaques, digestifs, articulaires, musculaires, ...

B. Examen clinique

L'examen clinique permettra de conclure sur l'extension et la gravité des atteintes viscérales.

1. La peau, les phanères, les muqueuses

On recherche les zones d'hypo ou d'hyperpigmentation, d'épaississement c'est-à-dire les zones de fibrose cutanée. On mesure cette atteinte par le score de Rodnan évalué en 26 points du corps :

- 0 pour une peau de texture et d'épaisseur normale
- 1 pour une peau épaissie restant plissable
- 2 pour une peau épaissie non plissable
- 3 pour une peau épaissie et figée sur les plans profonds.

La somme des sites à évaluer indique le score à un moment donné. Il sera régulièrement remesuré afin de suivre l'extension des lésions.

3	Sclérose adhérente au plan profond		
2	Sclérose intermédiaire		
1	Sclérose superficielle		
0	Absence de sclérose		

3	2	1	0	Thorax antérieur		3	2	1	0
3	2	1	0	Bras		3	2	1	0
3	2	1	0	Avant bras		3	2	1	0
3	2	1	0	Mains		3	2	1	0
3	2	1	0	Doigts		3	2	1	0
3	2	1	0	Cuisse		3	2	1	0
3	2	1	0	Jambe		3	2	1	0
3	2	1	0	Pied		3	2	1	0

	3	2	1	0	Visage
	3	2	1	0	Bras
	3	2	1	0	Abdomen
	3	2	1	0	Avant bras
	3	2	1	0	Mains
	3	2	1	0	Doigts
	3	2	1	0	Cuisse
	3	2	1	0	Jambe
	3	2	1	0	Pied

Score maximum (17 sites): 51

Méthode de calcul du score de Rodnan [g]

La présence possible de lésions de la pulpe digitale est détectée dans le cas d'un syndrome de Raynaud, montrant l'ischémie des vaisseaux.

On examine aussi les muqueuses qui deviennent sèches provoquant des gênes importantes. Si la présence d'auto-anticorps anti-SSA ou anti-SSB (antigènes nucléaires solubles) est détectée en plus, on pourra diagnostiquer un syndrome de Sjogrën, se caractérisant par des sécheresses oculaire et buccale extrêmes.

La sclérose du visage entraîne une ouverture de la bouche limitée. On la mesure par la distance entre les deux lèvres.

2. Les articulations

- Fermeture de la main : on mesure la distance entre l'extrémité du cinquième doigt et le creux de la paume. Plus elle se limite, plus sévérité de l'atteinte est importante. Il existe aussi, dans les cas d'arthralgies des formes diffuses, une raideur de flexion de la main, signifiant le début de la fibrose des capsules articulaires.

- Dans les formes diffuses : les articulations sont sensibles aux palpations et il existe un frottement tendineux avec crissement audible, mais pas de phénomène inflammatoire.

3. Le cœur et tension artérielle

La surveillance de la tension artérielle est importante car elle est directement liée à une atteinte cardiaque ou rénale. Ainsi, une augmentation de la tension peut faire penser à une insuffisance rénale aboutissant souvent à la crise rénale sclérodermique.

L'écoute du cœur à pour but de détecter une possible tachycardie signifiant un problème cardiaque ou pulmonaire, ou la présence de râles, caractéristiques d'une atteinte interstitielle.

Tout symptôme suspect induira une exploration cardio-vasculaire plus poussée.

4. L'abdomen

On recherchera une éventuelle distension, des bruits hydro-aériques, des troubles de la motilité, ...

C. Examens biologiques

Ces examens sont obligatoires lors du bilan initial afin de pouvoir déclarer la maladie, mais aussi lors du suivi de la maladie.

D'autres tests seront effectués dans le but de confirmer une complication ou de déterminer une maladie ou un syndrome associé.

1. Bilan initial et suivi

On réalisera différents dosages :

- Electrophorèse de protéines sériques
- Dosages de la calcémie, de la phosphorémie et de la glycémie à jeun
- Dosage de la Créatine Kinase (CK) présente dans le sang lors de lésions tissulaires avec lyse cellulaire
- Dosage des ASAT, ALAT, gamma GT, bilirubine totales et phosphatases alcalines, afin de déterminer s'il existe une anomalie hépatique
- Dosage de l'urémie et de la créatininémie, ainsi que recherche d'hématurie et de protéinémie pour établir un bilan rénal
- Recherche d'une inflammation par le dosage de la CRP (Protéine C réactive), la vitesse de sédimentation (qui n'augmente que modérément lors de la sclérodermie)
- Recherche d'une anomalie de la coagulation sanguine par le dosage du taux de prothrombine (TP) et la mesure du temps de céphaline activée (TCA)
- On réalise un hémogramme et un ionogramme plasmatique
- Dosages immunologiques

2. Immunologie

Cet examen va permettre de confirmer le diagnostic de sclérodermie.

On recherche tout d'abord, les auto-anticorps anti-nucléaires par immunofluorescence indirecte. On les retrouve dans 60% des sclérodermies systémiques avec pour un tiers une fluorescence nucléolaire homogène et pour un tiers une fluorescence mouchetée.

Puis on étudie la présence d'auto-anticorps spécifiques de la sclérodermie :

- Auto-anticorps anti-centromères : dans 20 à 40% des malades. L'antigène (centromère) a un rôle dans la mitose cellulaire. Ces auto-anticorps sont spécifiques de la forme limitée cutanée de la sclérodermie et donc du CREST syndrome. 95% des patients sclérodermiques ayant ces anticorps, ont une espérance de vie estimée à 10 ans (contre 30% avec des anticorps anti-ARN polymérase III). Le pronostic semblerait donc meilleur pour ces malades.
- Auto-anticorps anti-topoisomérase I ou anti-Sci70: la topoisomérase entre dans les processus de réplication de l'ADN. Les anticorps semblent être associés à une forme sévère avec atteinte cutanée diffuse, atteinte interstitielle, pulmonaire, cardiaque et vasculaire périphérique. Ils représentent un groupe de sujets dont la fréquence d'apparition de fibrose pulmonaire est la plus élevée.
- Auto-anticorps anti-ARN polymérase III : l'antigène concerné est impliqué dans la transcription de l'ARN. Ces auto-anticorps sont présents lors de formes diffuses dont le pronostic est plus grave que celles à auto-anticorps anti-Sci70, car elles sont jointes à des crises rénales (mais les fibroses pulmonaires y sont moins fréquentes).

Dans certains cas la recherche d'auto-anticorps non spécifiques de la sclérodermie est effectuée :

- Lors de chevauchement de syndrome c'est-à-dire pour mettre en évidence une maladie associée.

- Auto-anticorps anti-fibrillarine : la fibrillarine joue un rôle dans la transcription de l'ARN polymérase I. ces anticorps sont associés à une forme diffuse systémique avec hypertension artérielle pulmonaire
- Auto-anticorps anti-RNP : observés dans les syndromes de Raynaud, les CREST syndromes ou les formes diffuses avec atteinte intestinale fréquente.

3. Les maladies associées

Certains symptômes de la sclérodermie peuvent aussi faire penser à d'autres syndromes. C'est pourquoi on recherchera la présence d'anticorps non spécifiques de la sclérodermie en cas de suspicion de chevauchement de maladie.

- Polymyosite / sclérodermie : on retrouve des anticorps anti-PM-Sci. Ils peuvent aussi être observés lors d'atteinte pulmonaire sévère, de calcinose et d'arthrite.
- Syndrome de Sjögren / syndrome de CREST : ou syndrome cutanéomuqueux. Présence d'anticorps anti-SSA et SSB. On réalisera en plus, une biopsie et une scintigraphie des glandes salivaires et on recherchera les symptômes d'un syndrome sec oculaire.
- Lupus érythémateux systémique / sclérodermie avec fibrose interstitielle pulmonaire : anticorps anti-histones.
- Polyarthrite rhumatoïde / sclérodermie systémique : facteurs rhumatoïdes.
- Cirrhose biliaire primitive / sclérodermie = syndrome de Reynolds : anticorps anti-mitochondries. On complètera les examens par un bilan hépatique afin de détecter toutes les possibles atteintes et d'une échographie hépatobiliaire.

- Thyroïdite d'Hashimoto / sclérodermie : dosage de la TSH (Thyréostimuline) et de la FT4 (thyroxine libre).

D. Actes techniques

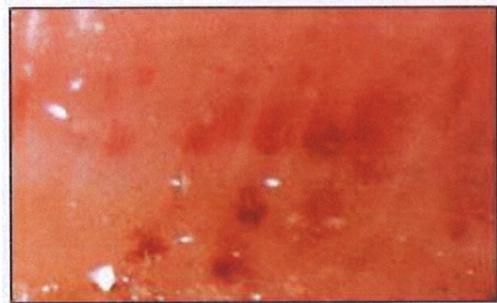
1. La capillaroscopie

La capillaroscopie permet de confirmer le diagnostic de microangiopathie. Elle s'effectue généralement sur la peau de la base de l'ongle (zone périunguéal) au moyen d'un microscope appelé capillaroscope. Elle met en valeur la présence de mégacapillaires, une désorganisation du lit unguéal et des hémorragies capillaires. On peut voir certaines plages où il n'y a plus aucun capillaire.



Capillaroscopie normale:

rangées de capillaires bien alignés au lit de l'ongle



Capillaroscopie anormale :

Les capillaires restants sont dilatés. Il y a des hémorragies et des plages désertes

Capillaroscopie de la base de l'ongle [h]

2. Au niveau des articulations

On réalise une radiographie des articulations douloureuses (mains, poignet, genoux, chevilles) afin de rechercher d'éventuelles érosions ou pincements articulaires, des épaisissements des parties molles périarticulaires, ou des lésions de calcinose.



Radiographie des mains : calcification dense des tissus mous et arthropathie des articulations [i]

3. Exploration de la fonction musculaire

Ces examens sont pratiqués en cas de suspicion de myopathie. Ils consistent en une IRM et une biopsie musculaires, ainsi qu'un électromyogramme. Ils permettront de mettre en évidence une fibrose musculaire et compléteront les tests biologiques (dosage de la CPK, des aldolases et des anticorps anti-PM-Scl).

4. Exploration de la fonction respiratoire

a. Bilan initial et suivi de la fibrose interstitielle diffuse

Les différents examens pratiqués sont :

- Une radiographie thoracique afin de détecter les lésions de fibrose

- Une épreuve fonctionnelle respiratoire avec mesure de la DLCO (diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone) permettant d'évaluer si les échanges gazeux sont modifiés c'est-à-dire d'évaluer la fonctionnalité du poumon. On réalise aussi un test de marche de six minutes : on mesure le nombre de mètres parcourus en six minutes.
- Une tomodensitométrie thoracique (scanner du thorax) afin d'observer les lésions inflammatoires.

b. Bilan initial et suivi de l'hypertension artérielle pulmonaire

On réalise les mêmes examens que dans le cas de la fibrose interstitielle complétés par d'autres tests :

- Un électrocardiogramme
- Un écho-doppler cardiaque
- Une scintigraphie pulmonaire ventilatoire et perfusionnelle afin de vérifier l'irrigation des tissus pulmonaires.
- Un dosage des gaz du sang permettant la mesure du pH sanguin, de la PaO₂ (pression partielle de l'oxygène), de la PaCO₂, de la concentration en ions bicarbonates et la saturation de l'hémoglobine en oxygène (satO₂).

5. Exploration de la fonction cardiaque

Le patient sera soumis à un écho-doppler et une échographie cardiaques, une scintigraphie au Thallium et à un électrocardiogramme renouvelés tous les douze à dix-huit mois si aucune anomalie n'a été trouvée.

6. Exploration de la fonction rénale

En plus des dosages caractéristiques de la fonction rénale (créatininémie, urémie, protéinurie, clairance rénale, ...), on réalise une échographie des reins et des voies urinaires.

7. Exploration des fonctions digestives

Il existe de nombreuses explorations selon les symptômes et les localisations. D'un point de vue général, lors d'un bilan initial, le malade subira une manométrie œsophagienne qui permettra de détecter une diminution du tonus du sphincter inférieur, et une fibroscopie œsogastroduodénale afin de détecter toute lésion pouvant être provoquée par le reflux gastro œsophagien.

D'autres examens seront programmés dans des cas précis :

- Coloscopie en cas d'hémorragie digestive basse
- Scanner abdomino-pelvien en cas de suspicion de syndrome de malabsorption ou de pseudo-obstruction intestinale
- Examen proctologique et manométrie ano-rectale si incontinence fécale.

Toutes ces explorations seront reproduites au cours du suivi de la maladie afin d'en noter l'évolution et d'émettre ainsi un pronostic éventuel.

VI Evolution et pronostic

L'évolution et le pronostic de la maladie sont très variables et dépendent de la forme de sclérodermie ainsi que de la présence d'atteintes viscérales.

Les sclérodermies systémiques diffuses sont associées à des lésions cutanées rapidement évolutives, d'extension maximale en un à trois ans après l'apparition du premier signe clinique en dehors du phénomène de Raynaud.

Dans ces formes, des manifestations viscérales apparaissent dans les trois à cinq premières années sous la forme d'atteintes musculaires, digestives, d'une crise rénale, d'une pneumopathie infiltrante diffuse et/ou d'une atteinte cardiaque. Au-delà de cette période, d'autres manifestations viscérales peuvent apparaître, en particulier une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Les sclérodermies limitées entraînent plus rarement des manifestations viscérales mais peuvent se compliquer d'une HTAP au cours de leur évolution.

De plus, la mortalité est plus élevée dans les formes diffuses que dans les formes limitées de la maladie. Ainsi, la prise en charge des malades ayant une forme diffuse diffère de celle des patients ayant une forme limitée.

La sclérodermie est responsable d'une réduction significative de la survie avec des taux de survie variant de 35 % à 82 % à 10 ans selon les études [63]. La survie à 10 ans est de 53.4 % dans les formes diffuses, et de 75 % dans les formes limitées. Le pronostic vital dépend essentiellement de la présence d'atteintes viscérales, et plus particulièrement de la présence d'une pneumopathie infiltrante diffuse (PID) sévère (12 à 14 % des cas) et d'une HTAP (8-12 % des cas), qui représentent à elles deux, les premières causes de mortalité dans la maladie. L'atteinte pulmonaire conditionne ainsi le pronostic vital car selon Koh et ses associés, la survie à cinq ans est supérieure à 90% en l'absence d'atteinte pulmonaire interstitielle, et d'environ 70% en cas d'atteinte [64].

La crise rénale sclérodermique malgré les thérapeutiques actuelles et le diagnostic précoce, reste un pronostic sombre : 20% des patients décèdent dans un délai de trois mois de défaillances multiviscérales (cœur, tube digestif, poumon), d'infections intercurrentes ou des conséquences de la dialyse. La survie à un et cinq ans est respectivement de l'ordre de 78 et 69%.

La gravité de ces atteintes viscérales justifie leur recherche systématique et répétée par un interrogatoire dirigé, un examen clinique et des examens complémentaires, et, pour certaines d'entre elles, comme l'HTAP et la PID, même en l'absence de symptomatologie évocatrice. En effet, leur prise en charge thérapeutique précoce est un facteur déterminant pour la survie des patients et constitue actuellement l'objectif thérapeutique essentiel au cours de la sclérodermie.

CHAPITRE II

Les traitements

Dans la sclérodermie systémique, les indications thérapeutiques vont dépendre de plusieurs facteurs : contexte clinique comme l'âge, les pathologies associées, le type et la sévérité de l'atteinte (cutanée et/ou viscérale), ainsi que de l'ancienneté de la maladie.

On ne connaît pas la cause de la sclérodermie systémique, il n'y a donc pas de traitement spécifique totalement efficace. Les traitements de fond seront appliqués grâce au score de Rodnan et aux critères de classification de l'ACR. Ils seront proposés au patient dont l'évolutivité de la maladie est la plus sévère bien que celle-ci soit difficile à prévoir ; il existe des facteurs favorisants : homme de plus de 50 ans, de race noire dont le délai entre l'apparition du syndrome de Raynaud et les lésions sclérotiques est bref, et l'extension de celles-ci, rapide, et présentant des anticorps anti-Scl70.

Il sera plus aisé de définir un traitement symptomatique pour les différentes manifestations de la maladie.

I Traitements de fond

A. La D-pénicillamine [65]

Elle est présente dans la spécialité Trolovol*. C'est un chélateur de nombreux métaux dont le cuivre, le plomb, le mercure et le zinc, et un anti-inflammatoire non stéroïdien qui interfère avec le métabolisme des fibroblastes et donc du collagène. Elle perturbe la formation des ponts intra et inter moléculaires du collagène ce qui inhibe sa synthèse totale.

La pénicillamine est essentiellement utilisée dans le traitement de la maladie de Wilson et la polyarthrite rhumatoïde. Cependant certaines études ont montré que la prise de Trolovol* améliorerait considérablement l'évolution dermatologique de la sclérodermie en ralentissant l'épaississement cutané et cela même à faible dose (inférieure à 125 mg un jour sur deux) [66].

Récemment, une étude de Steen et Medsger [67], a montré que les patients traités par la D-pénicillamine avaient un meilleur pronostic cutané et un meilleur taux de survie que le groupe sous placebo.

Ainsi, l'utilisation de la D-pénicillamine a été recommandée dans le cadre du traitement d'atteintes cutanées diffuses et récentes de la sclérodermie, à de faibles doses (150 mg/jour) et sous surveillance de la fonction rénale et de la numération de la formule sanguine car elle peut provoquer des protéinuries, des thrombopénies et peut être à l'origine d'autres manifestations auto-immunes comme le lupus érythémateux, la myasthénie, ...

B. Les corticoïdes

Administrés par voie générale, ils agissent sur les réactions inflammatoires induites par la sclérodermie, et plus précisément sur les formes avec atteintes cutanée, musculaires et articulaires.

On utilise plus particulièrement, la prednisone (Cortancyl*). La posologie doit être faible (maximum 15 mg/jour) et appliquée dans les cas où l'évolution de la maladie est rapide et récente. En effet, le risque accru de crise rénale aigüe sclérodermique doit en limiter l'utilisation à ces faibles doses. De plus, on a pu remarquer que la corticothérapie gênerait la cicatrisation de certains troubles trophiques digitaux [68].

On peut aussi les prescrire en association avec l'un des autres traitements généraux. Dans ce cas il n'a pas été prouvé que l'efficacité de la thérapie fût supérieure mais une légère amélioration de l'espérance de vie a été constatée.

C. Méthotrexate

C'est un immunosuppresseur et anti-inflammatoire largement utilisé en oncologie et testé dans le traitement de toutes les connectivites.

De nombreuses études ont montré que le méthotrexate ne donnait aucun résultat sur les atteintes viscérales de la sclérodermie. En revanche, son action sur les lésions cutanées est fortement positive [69]. Ainsi, lors d'une étude versus

placebo, ou les patients ont reçu 10 à 17,5 mg de Méthotrexate par semaine en intramusculaire pendant un an, il a permis le recul de la prolifération épidermique et une amélioration du score cutanée dans l'évolution des morphées.

D. Cyclophosphamide

On retrouve la cyclophosphamide dans la spécialité Endoxan*. C'est une moutarde azotée prescrite comme anticancéreux et immunosuppresseur. Dans le cas de la sclérodermie, elle est indiquée dans le traitement des atteintes cutanées et interstitielles pulmonaires. Elle a été testée sur des patients sclérodermiques avec un diagnostic de fibrose pulmonaire, afin de connaître son effet sur l'évolution de cette atteinte [70] à raison d'une administration de 2 mg/kg pendant un an. On a noté une amélioration de la dyspnée d'effort, et de la capacité pulmonaire ainsi que du taux de survie.

Cette molécule a aussi été étudiée afin de connaître son action sur la micro circulation digitale de sujets atteints de sclérodermie systémique [71]. La capillaroscopie unguéale a démontré l'efficacité de cette thérapie sur les lésions microvasculaires.

Il existe aujourd'hui en France un protocole visant à utiliser le cyclophosphamide en bolus mensuels pendant six à douze mois à la dose de 0,6 à 0,7 mg/m².

Or, il s'avère que les oxazaphosphorines dont le cyclophosphamide, sont des toxiques urinaires. Cette administration par perfusion s'accompagnera donc d'une prescription de mesna (sulfonate sodique de 2-mercaptoéthane, spécialité Uromitexan*), visant à prévenir la survenue de cystite hémorragique et à réduire le risque de cancer de la vessie. Il sera administré pendant et après la perfusion de cyclophosphamide.

E. Azathioprine

Contenue dans l'Imurel*, cet immunosuppresseur est prescrit à un patient sclérodermique en relais de la cyclophosphamide si celui-ci s'est trouvé être efficace sur les atteintes cutanées et pulmonaires.

Une étude publiée en 2008, a montré l'efficacité d'un traitement contre la fibrose alvéolaire dans le cas d'une sclérodermie systémique : il est initié par l'Endoxan* en intraveineuse pendant six mois et poursuivi en voie orale par l'Imurel* testé durant deux ans. Elle a permis de noter une stabilisation voire une amélioration des symptômes dans 52% des cas pour les lésions cutanées de la sclérodermie systémique et dans 70% des cas, de la fonction pulmonaire [72].

F. Interférons

Les interférons sont des molécules immunomodulatrices, capables d'inhiber la production de collagène par les fibroblastes. Ils sembleraient donc utiles dans le traitement de fond de la sclérodermie. Cependant plusieurs essais ont trouvé une activité néfaste de l'interféron alpha [73]. L'interféron gamma est préféré car il a montré son efficacité lors d'études sur l'amélioration des différents symptômes d'une atteinte systémique [74] : score cutané et ouverture de la bouche, lésions viscérales.

Mais, ces conclusions restent modérées et des études récentes sur vingt patients [75] n'ont trouvé qu'un faible résultat positif (20% des cas ont eu une modeste amélioration de leur état) et de nombreux effets indésirables tels qu'une aggravation du syndrome de Raynaud pour cinq malades et l'apparition de crise rénale chez deux sujets.

L'interféron gamma recombinant est utilisé sous la spécialité Imukin* et reste dans le protocole thérapeutique malgré ces faibles résultats positifs.

G. Photophérèse extracorporelle

La photophérèse extracorporelle est une méthode d'irradiation par rayons ultraviolets des leucocytes du sang du patient, sensibilisés par un psoralène. Elle est utilisée dans le traitement de la sclérodémie systémique en cas de résistance aux immunosuppresseurs. Elle serait efficace sur la sclérose cutanée, les atteintes pulmonaire et articulaire, et sur la dysphagie.

Une étude récente testant l'activité de cette technique sur les lésions dermatologiques et articulaires, montre une amélioration significative par rapport aux personnes ayant subi la photophérèse non active, du score cutané des sujets traités et des manifestations articulaires [76].

Cependant le nombre de résultats positifs reste insuffisant pour justifier l'utilisation systématique de cette méthode qui est très lourde pour le malade et très coûteuse.

H. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques [77]

La transplantation de cellules souches médullaires est réalisée après une chimiothérapie ablative afin de provoquer une immunodépression profonde. L'intensification de l'immunosuppression entraîne la destruction de l'ensemble des cellules immunologiquement compétentes, la recolonisation de la moelle, permettant de reconstituer un système immunitaire privé de clones T auto-réactifs supposés être responsables de la maladie.

Cette technique est une approche agressive du traitement de la sclérodémie et ne s'applique donc qu'à certains cas [78]:

- Résistance aux autres thérapies
- Sclérodémie diffuse systémique récente, d'évolution rapide et touchant le tronc : la transplantation serait inefficace sur une atteinte sévère ou terminale
- Atteinte modérée myocardique et/ou pulmonaire ne montrant aucune amélioration sous traitement conventionnel

En effet, de récents essais ont certes, démontré une amélioration des lésions cutanées, myocardiques et pulmonaires, mais ont aussi noté une forte morbidité et quelques cas de décès directement dus à la transplantation (taux de mortalité < 2%) [77].

Les quelques résultats intéressants de cette approche ne doivent pas justifier son utilisation systématique ou fréquente, car elle s'avère dangereuse et tous ses effets sont encore mal connus.

I. PUVAthérapie

Les rayons ultra-violet A pénètrent profondément dans le derme où ils peuvent agir sur les lymphocytes, mastocytes et les macrophages. Une partie de leur action pourrait être due à l'augmentation de la synthèse de TNF- α et de IL-6, diminuant ainsi, la production de collagène et augmentant celle des collagénases.

On observera une efficacité à long terme, permettant de diminuer la sclérose, d'augmenter la mobilité des extrémités, d'améliorer la cicatrisation des lésions dermatologiques et des nécroses ainsi que de diminuer la fréquence des crises du syndrome de Raynaud.

J. Traitement de la fibrose

Aucun traitement anti-fibrosant évalué lors d'études randomisées, n'a prouvé son efficacité. Quelques tests sur animaux ont été réalisés pour connaître les effets de l'endothéline 1 sur la survenue des fibroses [79].

En effet celle-ci induit la synthèse de collagène et augmente l'expression des facteurs CTGF et TGF- β . Ces deux derniers ont la particularité de stimuler la production de la matrice extracellulaire, ont un rôle dans le chimiotactisme et dans la prolifération et l'expression des intégrines (récepteurs de surface cellulaire responsables de l'adhésion de la matrice extracellulaire aux autres cellules et de la transduction des signaux).

Il a été montré que les taux sériques de ces animaux étaient très élevés et précédaient l'apparition de dépôts de la matrice extracellulaire dans les tissus, c'est-à-dire la fibrose. L'endothéline serait donc un médiateur important du TGF- β qui a un rôle pro-fibrotique.

Le Bosentan (Tracleer*), antagoniste mixte des récepteurs ET_A et ET_B de l'endothéline 1, aurait donc un bénéfice notable dans le traitement de la fibrose qu'elle soit cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique. En effet, on a montré que le rôle de l'endothéline 1 dans le mécanisme de la vasculopathie était important, or ce phénomène entraîne par la suite une ischémie responsable de la survenue de la fibrose. Un traitement précoce de ces lésions par le Tracleer*, pourrait contrôler la cascade réactionnelle et avoir une action anti-fibrosante.

II Traitements spécifiques des différentes manifestations sclérodermiques

A. *Syndrome de Raynaud*

Le syndrome de Raynaud est l'une des premières manifestations de la maladie : elle concerne plus de 90% des patients atteints de sclérodémie systémique. Elle peut être très gênante et extrêmement douloureuse lors des crises ischémiques.

De plus des complications comme les ulcérations rendent encore plus difficile le quotidien des sclérodermiques. Un traitement sera mis en place dès qu'une gêne fonctionnelle ou des douleurs apparaissent.

Il sera essentiellement composé de vasodilatateurs, dont les inhibiteurs calciques ou d'analogues des prostaglandines.

1. Vasodilatateurs

Les alpha-bloquants comme la prazosine (Minipress*) ou le Minoxidil, peuvent être utilisés dans le traitement du syndrome de Raynaud associé à la sclérodémie

pour ses effets vasodilatateurs périphériques. Dans 50% des cas, on aura une diminution de la fréquence et de l'intensité des crises. Ils seront prescrits à la dose maximale (afin d'éviter l'hypotension orthostatique) de 3 mg/jour atteinte progressivement sur six semaines.

Mais on leur préférera des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II. En effet de récentes études sur le Losartan (Cozaar*) ont démontré leur bonne tolérance et efficacité sur les lésions digitales [80]. De plus leurs effets sur la circulation sanguine glomérulaire permettent de traiter l'atteinte rénale pouvant être associée. Cependant leur action sur le syndrome de Raynaud secondaire à une sclérodermie est inférieure à celle obtenue sur les patients atteints d'un syndrome de Raynaud idiopathique [81].

2. Inhibiteurs calciques [82]

Ce sont essentiellement la nifédipine (Adalate* LP à la dose de 20 à 40 mg/jour pouvant aller jusqu'à 80 mg/jour), le diltiazem (Tildiem* 100 à 180 mg/jour) et l'amlodipine (Amlor* 5 mg/jour). Ces molécules sont prescrites dans les formes bénignes du syndrome de Raynaud sclérodermique.

Ce sont des vasodilatateurs des artéioles périphériques et des artères. Ils diminuent les résistances périphériques et augmentent le débit sanguin. Ils sont efficaces mais ont de nombreux effets secondaires à titre de céphalées, vertiges et œdèmes des membres inférieurs. De plus, certains sujets traités n'ont développé aucune réponse au traitement.

La nifédipine a tendance à diminuer le tonus du sphincter œsophagien inférieur, aggravant le reflux gastro-œsophagien. Le diltiazem est contre-indiqué en cas de bloc auriculo-ventriculaire et d'insuffisance ventriculaire gauche. En effet cet antagoniste calcique est sélectif des récepteurs cardiaques, contrairement aux autres qui ont un effet uniquement vasculaire.

3. Analogues des prostaglandines [83]

Ce sont de puissants vasodilatateurs et antiagrégants plaquettaires.

Dans les formes les plus graves s'accompagnant d'ulcères résistants, la prescription d'Iloprost (Iloprost*), analogue de la prostaglandine I₂, s'est avérée la plus efficace. Ayant une demi-vie très courte, il s'administre en perfusion intraveineuse continue de trois à six heures par jour pendant trois à cinq jours voire plus pour les cas les plus atypiques, et ceci à doses croissantes de 0,2 à 2 mg/kg/jour. On variera les doses et la vitesse de perfusion en fonction de la gravité des symptômes et des effets indésirables pouvant apparaître (hypotensions artérielles, céphalées ou troubles digestifs).

[Les résultats obtenus sont : une diminution du nombre de crises, une cicatrisation des ulcérations plus rapide [84].

4. Traitements locaux

Pour les formes les moins graves, il existe des traitements locaux consistant à appliquer des pommades à base de dérivés nitrés comme la nitroglycérine sur les doigts, ou de patchs de trinitrine au niveau du poignet. En effet le monoxyde d'azote libéré aura une action vasodilatatrice périphérique donc bénéfique sur l'ischémie capillaire.

Dans le cas contraire, c'est-à-dire les formes les plus graves, des complications type ulcérations peuvent apparaître. Les ulcérations digitales sont extrêmement douloureuses et si elles ne sont pas correctement soignées, peuvent amener à l'amputation d'une ou plusieurs phalanges.

On appliquera quotidiennement sur les lésions, des antibiotiques après un lavage détersif mécanique de l'hyperkératose. Ce geste étant pénible pour le patient on effectuera une anesthésie locale avec une crème à base de lidocaïne ou de xylocaïne.

On pourra aussi, en fonction du type de plaie et du stade de cicatrisation, utiliser des pansements hydrocolloïdes (Annexe 1), des hydrogels, des tulles neutres ou des pansements à la sulfadiazine argentique si on suspecte une surinfection

superficielle. Enfin, en dernier recours, si l'ischémie est trop sévère, l'acte chirurgical sera recommandé (sympathectomie, amputation).

5. Autres médicaments

La Kétansérine est un antagoniste des récepteurs de la sérotonine 5HT₂, entraînant un effet vasodilatateur [85]. Elle n'est pas commercialisée en France mais dans les autres pays de la CEE comme antihypertenseur.

Les essais menés sur dix à douze semaines, a montré une diminution de la fréquence, de l'intensité des crises, pour une administration de 60 à 120 mg/jour en trois prises, par voie orale de kétansérine. Cependant aucun effet objectif n'a été prouvé.

Quelques études ont été menées contre placebo, sur l'effet que pouvaient avoir les statines sur les lésions vasculaires. En effet, ces molécules ont naturellement une action pléiotrope sur l'endothélium, elles agiraient comme des agents immunomodulateurs modifiant l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales et de lymphocytes.

D'autre part, elles sont capables d'inhiber l'expression des molécules HLA de classe II des macrophages et des lymphocytes B, empêchant ainsi la présentation de l'antigène aux lymphocytes T. De plus, les statines ont des propriétés vasodilatatrices et semblent être anti-fibrosantes, réduisant la prolifération du TGF β .

Ceci a motivé les chercheurs à leur trouver un éventuel bénéfice dans le traitement du syndrome de Raynaud et des ulcérations digitales. Les patients ayant reçu une dose d'atorvastatine de 40 mg/jour pendant quatre mois, ont vu la plupart de leurs ulcérations réduites, leur état général s'améliorer et les différents marqueurs de l'atteinte endothéliale reviennent à des valeurs normales [86].

Etant donné la bonne tolérance et le faible coût des statines, cette classe médicamenteuse a un bel avenir dans la stratégie thérapeutique du syndrome de Raynaud secondaire à une sclérodermie, ainsi que de ses complications.

Le Bosentan, antagoniste des récepteurs de l'endothéline 1, a été étudié lors de deux études versus placebo, dans le traitement des ulcères digitaux évolutifs [79].

Le traitement est initié à la dose de 62,5 mg deux fois par jour pendant quatre semaines puis augmenté jusqu'à la posologie de 125 mg deux fois par jour, per os.

Il en ressort une efficacité dans la prévention de la survenue de nouvelles lésions (moins 48% de nouveaux ulcères durant la période de seize semaines de traitement) [87], dans le soulagement de la douleur induite et une amélioration du handicap fonctionnel de la main. De plus, un des essais pourrait laisser croire que la cicatrisation des ulcères est accélérée sous Bosentan mais la preuve objective n'en est pas faite.

La réponse du patient au traitement et la nécessité de poursuivre le traitement doivent donc être réévaluées avec un calcul du rapport bénéfice/ risque tout en prenant en compte la toxicité hépatique du Bosentan.

B. Sclérose cutanée

Certaines thérapeutiques sont dirigées plus spécifiquement contre la sclérose dermatologique. Ainsi, la colchicine a fait l'objet d'études en tant qu'anti-fibrosant à la dose de 1 mg/jour. Son efficacité face à ce symptôme ne fut pas concluante, malgré quelques améliorations. La Piasclédine à 300 ou 600 mg/jour s'est avérée bénéfique dans le traitement des morphées et des sclérodermies linéaires [44].

De plus, une étude en double aveugle portant sur l'action éventuelle de la Relaxine recombinante, hormone possédant des effets anti-fibrosants sécrétée par le corps lutéal et le placenta pendant la grossesse, a démontré son efficacité dans l'atteinte cutanée [88]. Elle était administrée en sous cutané à 25 µg/kg/jour, pendant 24 semaines. On a noté une amélioration significative du score cutané de Rodnan avec une réduction de l'épaississement de la peau et une augmentation de la mobilité articulaire. Cependant il existe des problèmes de tolérance qui empêchent le développement d'un médicament.

D'autres molécules testées se sont avérées être peu utiles dans cette atteinte c'est le cas du calcitriol, des interférons alpha et gamma, et d'autres pourraient avoir un effet bénéfiques mais aucune étude randomisée n'a été effectuée, c'est le cas des immunoglobulines polyvalentes.

D'autre part, des séances de kinésithérapie sont pratiquées pour aider à l'assouplissement de la peau et à maintenir une certaine mobilité des articulations qui ont tendance à se rétracter.

C. Atteintes musculo-squelettiques et articulaires

1. Les articulations

Les atteintes sont du type arthralgies, arthrite et plus rarement arthropathies avec synovites.

Le protocole consiste à débiter le traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens. En cas d'échec, une corticothérapie sera mise en place tout d'abord sous forme d'infiltrations pour les arthropathies avec synovites, puis si les symptômes persistent, per os. Cependant certaines atteintes nécessitent une thérapie plus lourde avec l'utilisation de Méthotrexate. C'est le cas des atteintes polyarticulaires inflammatoires.

Les polyarthrites chroniques pouvant résister à ces différents traitements, seront soignées par un traitement de fond, composé soit par :

- La Salazopyrine* (Sulfasalazine) pour son effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur probable, à la dose de 2 g/jour
- Ou l'Hydroxychloroquine (Plaquenil*) qui a une action antalgique et anti-inflammatoire, à raison de 200 à 400 mg/jour
- Ou le Léflunomide (Arava*) : 10 à 20 mg/jour. Cette molécule est hépatotoxique et hématotoxique, un suivi régulier est indispensable. De plus il est fortement déconseillé de le prescrire suite à un échec sous Méthotrexate qui est lui-même toxique pour ces deux organes.

2. Atteintes musculaires

Ce sont des myopathies pouvant être simples ou inflammatoires. Le protocole sera le même que pour les articulations : anti-inflammatoires non stéroïdiens, puis corticoïdes à doses croissantes atteignant 40 à 60 mg/jour, et Méthotrexate. Dans le cas de myopathies inflammatoires réfractaires à ces traitements on injectera au patient des immunoglobulines qui modulent les différents facteurs impliqués dans les myopathies (lymphocytes, synthèse de cytokines, anticorps, ...)

3. Calcinose sous-cutanée

La colchicine est utilisée en cas de poussée inflammatoire sur une calcinose sous-cutanée. Son action anti-inflammatoire va alors diminuer la crise et calmer la douleur. Elle est donnée précocement à des doses supérieures à 1,5 mg/jour. Elle améliorerait la sclérose par diminution de la synthèse du collagène et par augmentation de sa dégradation. Cependant, son efficacité réelle ne pourra être jugée qu'après plusieurs mois de traitement.

Dans le cas de certaines calcifications, l'exérèse chirurgicale sera nécessaire.

4. Les os

Les os peuvent être touchés sous forme d'ostéoporose. On prescrira alors des traitements contre la résorption osseuse comme des biphosphonates (acide risédronique, Actonel*) associés à une supplémentation calcique et vitaminique D.

D. Atteinte pulmonaire

1. Fibrose interstitielle diffuse [89]

L'atteinte interstitielle pulmonaire a une évolution fatale pour le malade. Il faut donc le traiter le plus tôt possible avant la formation d'une fibrose irréversible. La thérapie indiquée est celle associant le Cyclophosphamide en intra veineuse et des corticoïdes. Elle a été testée sur des patients sclérodermiques avec un diagnostic de

fibrose pulmonaire, afin de connaître son effet sur l'évolution de cette atteinte [90] : l'administration de 2 mg de cyclophosphamide associée à 25 mg de Prednisone durant les trois premiers mois diminué à 5 mg par jour, a montré une stabilisation de la DLCO après six mois puis une augmentation de celle-ci après un an de traitement.

L'utilisation de l'Endoxan* associé à une corticothérapie, stabilise voire améliore la fonction pulmonaire des sujets atteints de fibrose alvéolaire. Cet effet bénéfique perdure un an après l'interruption du traitement.

Le traitement par la Cyclophosphamide est souvent relayé par d'autres immunosuppresseurs tels que l'Azathioprine (Imurel* à raison de 1 à 3 mg/kg/jour) et le Mycophénolate mofétil (CellCept*).

Le Bosentan (Tracleer*) est à l'étude dans le cadre d'une thérapie anti-fibrosante, pouvant améliorer la survie des patients [91, 92]. Cependant aucun résultat significativement positif n'a été trouvé. De nouveaux tests ont débutés récemment.

2. Hypertension artérielle pulmonaire

Le traitement classique de l'hypertension artérielle pulmonaire associe l'oxygénothérapie à des vasodilatateurs et des anticoagulants. Les vasodilatateurs utilisés sont des inhibiteurs calciques comme la Nifédipine ou des analogues de la prostacycline. Ces derniers peuvent être administrés par voie intraveineuse continue comme avec Flolan* ou époprosténol sodique, dans les cas les plus graves, autrement, on préférera les aérosols d'Iloprost (Ventavis*) à raison de 10µg / mL : Les résultats sont identiques à la voie IV et la sélectivité pour la circulation pulmonaire est meilleure.

De nouveaux traitements efficaces se sont développés après de nombreuses études. C'est le cas de :

- Sildénafil (Revatio*) qui est un inhibiteur de la phosphodiésterase V administré par voie orale. il diminue les résistances artérielles en augmentant le taux de GMP cyclique dans les vaisseaux pulmonaires. Il a permis d'améliorer l'hypertension artérielle pulmonaire de patients réfractaires à l'Iloprost*.[93]

- Bosentan (Tracleer*) : c'est un inhibiteur du récepteur de l'endothéline I qui est un puissant vasoconstricteur [94], dont le taux sanguin est élevé lors d'une sclérodémie systémique avec hypertension artérielle pulmonaire. Il a été trouvé au Tracleer*, une efficacité dans le traitement des symptômes c'est-à-dire une amélioration du périmètre de marche et de la dyspnée d'effort. Après 48 semaines de prise de Bosentan, la qualité de vie des malades s'améliore ainsi que les symptômes de l'hypertension. La survie des patients à un et deux ans atteint 96% et 89% sous Bosentan, au lieu des 69% et 57% prévus [95]. Les doses administrées sont, lors du traitement initial, de 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines puis seront augmentées jusqu'à la posologie d'entretien de 250 mg par jour en deux prises, matin et soir. Les seuls effets secondaires rapportés à ce jour sont une toxicité hépatique réversible à l'arrêt du traitement, entraînant une augmentation des transaminases [79]. Mais cette molécule reste dans la majorité des cas, très bien tolérée.

La principale stratégie thérapeutique adoptée à l'heure actuelle consiste tout d'abord à une administration par voie orale du Bosentan, ou Sildénafil. En cas de contre-indication à un de ces produits ou d'intolérance hépatique au Tracleer*, on préférera la voie inhalée. En dernier recours, si aucun des résultats sous les molécules précédemment citées n'est satisfaisant, la perfusion continue sera envisagée [96].

On notera que la transplantation pulmonaire n'est envisagée que pour les patients chez qui aucune amélioration n'a été constatée au bout de trois mois de traitement.

E. Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque se fait sous la forme de péricardite, myocardite et/ou de troubles du rythme. On a montré qu'il existe un défaut de perfusion du myocarde par atteinte de la microcirculation.

Le traitement symptomatique se révèle être la seule thérapie efficace des lésions cardiaques secondaires à une sclérodermie :

- L'inflammation du péricarde ou du myocarde sera traitée par des anti-inflammatoires non stéroïdiens relayés par des corticoïdes si la réponse n'est pas suffisante.
- Les troubles du rythme seront pris en charge par l'administration d'anti-arythmiques tels que l'Amiodarone, préférée à celle de bêta-bloquants qui pourraient aggraver le syndrome de Raynaud
- La cardiomyopathie induite par les lésions formées au niveau de la microcirculation, est améliorée par les inhibiteurs calciques tels que la Nifédipine qui facilite la perfusion du myocarde. Leur effet vasodilatateur va prévenir le vasospasme fréquemment décrit dans ces atteintes cardiaques. De plus si l'on se trouve en présence d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche associé, le traitement pourra être complété par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion comme le Captopril (Lopril*).
- Si l'atteinte myocardique est avancée et que sa fonction est fortement altérée, on soulagera le cœur en prescrivant des diurétiques ou bien si l'insuffisance cardiaque est trop importante, on le stimulera par un tonicardiaque tel que la Digoxine (effet inotrope positif qui augmente le débit cardiaque).
- Un essai sur des patients sclérodermiques avec atteinte myocardique, réalisé par Allanore et al., a montré qu'un traitement par Bosentan

améliorerait la perfusion du muscle cardiaque et la fonction ventriculaire [97]. son association avec d'autres vasodilatateurs comme ceux précédemment cités, pourrait s'avérer être bénéfique pour traiter les lésions cardiaques secondaires à une sclérodémie systémique.

F. Crise rénale sclérodémique

Le pronostic vital extrêmement négatif de la crise rénale sclérodémique a été nettement amélioré par l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ceux-ci sont prescrits dès suspicion d'atteinte rénale c'est-à-dire lorsque la tension artérielle est forte, la clairance inférieure à 60 ml/min et les taux plasmatiques de rénine augmentés. Si au bout de soixante douze heures, la tension artérielle n'est pas revenue à la normale, on associera au traitement, des vasodilatateurs (inhibiteurs calciques, antagoniste sélectifs des récepteurs à l'angiotensine II comme le Losartan). Les molécules utilisées sont le Captopril (Lopril*), l'Enalapril (Renitec*) ou le Lisinopril (Zestril*).

Cette thérapie ne permet pas toujours d'éviter la dialyse, mais peut la limiter dans le temps en améliorant suffisamment la fonction rénale pour qu'elle revienne à la normale en quelques années voire en quelques mois.

Certaines études de pharmacovigilance ont montré que de fortes doses de corticoïdes seraient à l'origine de la survenue de crises. Il est donc important de limiter la prise de cortisone dans le traitement des autres symptômes.

D'autre part, on a détecté de forts taux d'endothéline 1 dans le sérum des patients ayant fait une crise rénale sclérodémique [79]. Il serait donc intéressant de tester l'efficacité du Bosentan à ce niveau.

Les essais sur animaux atteints d'insuffisance rénale aiguë post-ischémique, ont permis d'apprécier son utilité dans la prévention de lésions rénales induites par une ischémie. Il pourrait donc traiter ou prévenir leur survenue s'il était administré en association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ces indications sont encore à l'étude.

G. Atteintes digestives

Elles concernent l'ensemble du tube digestif. On traitera plus précisément l'œsophagite, le reflux gastro-œsophagien, les atonies stomacales et intestinales, et les éventuelles pullulations microbiennes induites par ces stases.

Dans les cas de reflux gastro-œsophagiens et d'œsophagite, on prescrira des inhibiteurs de la pompe à protons (Inipomp*, Lanzor*, ...) à raison de 40 mg/jour et jusqu'à 80 mg/jour [98]. Ce traitement dure généralement plusieurs années mais reste bien toléré et s'avère être très efficace.

Les gastroparésies ou hypomotilité de l'estomac, ainsi que de l'intestin grêle, sont responsables du retard de la vidange du bol alimentaire, entraînant une stase pouvant induire un syndrome de pseudo-occlusion chronique (nausées, vomissements, distension abdominale douloureuse), de malabsorption et une prolifération bactérienne.

On les traite par des prokinétiques tels que le Métopramide (Primpéran*) [99] à raison de 10 mg trois fois par jour, la Domperidone (Motilium*) à la même posologie.

Le Cisapride (Prépulsid*) utilisé à la dose de 10 à 20 mg deux à quatre fois par jour stimule la vidange gastrique, et améliore le transit de l'intestin grêle. Cependant c'est un torsadogène donc fortement contre indiqué en cas de troubles du rythme qu'il provoque très fréquemment, entraînant des cas de décès chez les personnes en ayant pris. D'ailleurs sa commercialisation a été suspendue en 2000.

Dans les formes graves ne donnant aucune réponse à ces traitements, on prescrira de l'Octréotide (Sandostatine*) qui est un analogue de la somatostatine, à la dose de 50 à 75 µg/jour en sous cutané. Cette molécule stimule la motilité intestinale des malades, la coordonne et la renforce [100]. De plus, elle réduit la pullulation microbienne.

L'érythromycine a aussi prouvé son efficacité dans les atonies coliques et les états subocclusifs grâce à ses propriétés prokinétiques, à raison de 125 à 250 mg avant les repas. Elle est en plus mieux tolérée que le Primpéran*.

Les antibiotiques administrés en cas d'infections bactériennes dues aux stases digestives, peuvent appartenir à toutes les classes exceptés les macrolides. [101]
Ainsi on utilisera par exemple :

- Amoxicilline/ acide clavulanique : 500 mg trois fois par jour
- Ciprofloxacine : 250 mg deux fois par jour
- Doxycycline : 100 mg deux fois par jour
- Métronidazole : 250 mg deux fois par jour

En cas d'atteinte sévère irréversible, on mettra en place une nutrition parentérale. Certains actes chirurgicaux pourront aussi être nécessaires plus particulièrement en cas d'hémorragie digestive. Ils consistent en des cautérisations par électrocoagulation ou laser ou des résections.

La sécheresse intense de la bouche est due à une atteinte des glandes salivaires. Elle va favoriser le développement de mycoses ou d'infections microbiennes diverses. Les gencives seront aussi touchées par cette sécheresse et par un manque d'irrigation sanguine causée par la vascularite. Ceci provoquera un déchaussement des dents et de nombreuses caries. On conseillera donc la prise de stimulateurs salivaires comme le Sulfarlem S 25* (Anétholtrithione) à raison de trois comprimés par jour en trois prises avant les repas ou de sympathomimétiques comme la pilocarpine (Salagen*) à cinq voire dix milligrammes trois fois par jour.

CHAPITRE III

Conseils aux patients

Il n'existe que très peu d'études publiées concernant la qualité de vie des malades sclérodermiques. Or cette maladie entraîne de nombreuses difficultés dans la vie familiale, sociale, professionnelle, induisant un retentissement psychologique pouvant nécessiter une prise en charge spécifique.

I Prise en charge psychologique et sociale des malades

Beaucoup de patients ont l'impression que leur maladie est mal connue, que ce soit par les médias qui la qualifie d'« orpheline » ou par leur médecins qui tâtonnent à la recherche d'un traitement pouvant améliorer leur quotidien, mais sachant qu'il n'en existe aucun pouvant les guérir.

On doit leur rappeler que les manifestations de la sclérodermie sont bien connues et que de nombreux travaux ont été réalisés et sont encore en cours, sur l'étude physiopathologique et thérapeutique de la maladie. Ils doivent être correctement renseignés sur la sclérodermie, les différentes atteintes et leurs symptômes afin qu'ils puissent consulter rapidement au moindre doute et ainsi enrayer l'évolution par un diagnostic et une prise en charge précoces.

Ainsi, afin d'améliorer la compréhension des patients et de leurs proches face à la sclérodermie, l'HAS recommande une « éducation thérapeutique » dispensée par les professionnels de santé. Elle consiste en une information précise sur la maladie et les différents examens à pratiquer (dépistage, bilans, ...), sur son pronostic et les traitements habituellement prescrits ainsi que leurs effets indésirables. La meilleure connaissance des symptômes par le patient le conduira à mieux cerner les signaux d'alerte nécessitant une consultation chez son médecin. Ce système devra aussi sensibiliser le malade au bon respect du calendrier vaccinal. Il sera aussi précisées toutes les mesures hygiéno-diététiques et préventives des diverses atteintes, et les contre indications induites par la prise de certains médicaments et plus précisément des immunosuppresseurs ou immunomodulateurs.

Les malades peuvent être rassurés en leur précisant que cette pathologie n'est pas contagieuse et ne se transmet pas à leurs descendants. De plus, les femmes

atteintes peuvent tomber enceintes car une grossesse est possible sous surveillance médicale afin d'assurer son bon déroulement.

Il existe aujourd'hui de nombreuses associations de patients dont le rôle est de soutenir, informer les patients et d'améliorer le contact entre personnel soignant et malades. Elles contribuent donc à une meilleure prise en charge globale de la maladie. (Annexe 2)

II Les mesures préventives à conseiller

A. Le syndrome de Raynaud

Par certaines mesures, on peut éviter ou réduire les crises douloureuses de ce syndrome :

- Il faut protéger du froid et de l'humidité les extrémités (doigts, pieds, nez, menton), en portant des vêtements chauds et des gants de soie qui isolent parfaitement les mains.
- Arrêter toute prise de tabac.
- Effectuer des séances de massage et de rééducation régulières afin de maintenir une mobilité des doigts et combattre l'atrophie musculaire.

Certaines molécules médicamenteuses peuvent induire ou aggraver l'ischémie digitale :

- Les bêta-bloquants non cardiosélectifs comme le propranolol (Avlocardyl*) et même ceux contenus dans les collyres anti-glaucomeux
- Les décongestionnants nasaux par voie locale ou générale : pseudo-éphédrine, phényléphrine, phénylpropanolamine
- Les dérivés de l'ergot de seigle, puissants vasoconstricteurs, responsables de nécroses des extrémités
- Les triptans : ce sont des antimigraineux provoquant une importante vasoconstriction

- La bromocriptine qui est un alcaloïde de l'ergot de seigle donc un vasoconstricteur périphérique utilisé dans le traitement de l'hyperprolactinémie
- La vinblastine qui est responsable de la survenue d'un syndrome de Raynaud lors d'une chimiothérapie associant vinblastine, bléomycine et cisplatine.

Afin de prévenir la survenue d'ulcérations digitales, le patient devra éviter toute activité où le risque de blessures ou de coupures des extrémités est présent. Si cela n'est pas possible, on recommandera le port de protections.

Une bonne hygiène de mains, pieds et ongles est indispensable afin de détecter le moindre signe d'apparition de lésions. Ainsi un traitement désinfectant très précoce pourra être initié et évitera la propagation des plaies et leur surinfection.

D'autre part il a été démontré que le tabac multipliait par quatre le risque de survenue d'ulcération. Il est donc indispensable d'arrêter de fumer [102].

B. Les atteintes digestives

Tous les niveaux du tube digestif sont touchés par la sclérodermie. Le handicap quotidien engendré peut être amélioré par quelques mesures hygiéno-diététiques et posturales.

L'atteinte de la bouche par la sclérose représente une gêne tout d'abord psychologique : la modification de son apparence peut être un traumatisme important pour le patient. Mais cela est surtout, un handicap physique : la limitation de l'ouverture de la bouche modifie la mastication, la déglutition et la parole. Les seules solutions permettant de réduire ces gênes sont la pratique de kinésithérapie et des séances d'orthophonie.

D'autre part, l'importante sécheresse décrite par les malades est un phénomène pénible et qui favorise le développement de mycoses. On préconisera donc, une très bonne hygiène buccale avec des visites régulières chez leur chirurgien dentiste. En effet, les gencives se trouvent également touchées par cette pathologie provoquant le déchaussement des dents.

Dans le cadre du reflux gastro-œsophagien, on conseillera :

- De supprimer de l'alimentation, les aliments acides ainsi que l'alcool
- De prendre ses repas en position assise, en plusieurs fois et par petites quantités afin de limiter le remplissage de l'estomac
- De manger au moins trois heures avant de se coucher
- De surélever la tête du lit pour adopter une position semi-assise pendant la nuit
- De contrôler fréquemment son état bucco-dentaire
- D'éviter tout surpoids

L'incontinence anale est un très gros handicap social, peu décrit et peu chiffré car les patients n'en parlent que très peu à leur médecin. Afin de diminuer la gêne occasionnée, la seule solution est le port de garniture et surtout une bonne hygiène quotidienne.

Les mesures préventives ne sont que peu nombreuses :

- Traiter toute constipation qui traumatise le muscle du sphincter anal, le rendant à terme déficient
- Pratiquer de la kinésithérapie pour rééduquer le périnée, dès l'apparition des premiers signes
- En parler sans gêne à son médecin, afin de permettre une prise en charge précoce et ainsi limiter son évolution

C. L'atteinte pulmonaire

La prévention des atteintes pulmonaires consiste à éviter toute complication et à améliorer le quotidien des malades.

Il faut donc pouvoir dépister la moindre surinfection afin de la soigner dès les premiers symptômes. Ceci n'est possible que si le patient est capable de détecter les changements dans son état, et de consulter rapidement. Cela signifie donc une bonne information du sujet sclérodermique sur sa pathologie, ses symptômes et ses éventuelles complications.

Naturellement, le malade ne doit pas fumer. Il est possible de pratiquer de la kinésithérapie respiratoire afin de soulager la fonction pulmonaire, ainsi que de mettre en place une oxygénothérapie.

La personne devra être vaccinée contre la grippe et les infections à pneumocoque.

D. L'atteinte musculaire

Les douleurs musculaires induites sont assez importantes pour créer une impotence fonctionnelle et provoquer un handicap dans tous les actes quotidiens comme se laver, s'habiller, se coiffer.

Afin de préserver la mobilité articulaire et le capital musculaire, un suivi régulier par un kinésithérapeute sera indispensable.

De plus, il existe une forme plus sévère de cette atteinte, où le patient ressent une faiblesse importante et où l'on détecte un amaigrissement musculaire. Ce dernier ne devra pas hésiter à consulter au moindre doute. Cela nécessite une bonne éducation préalable du patient sur les conséquences de leur maladie.

III Le quotidien des malades

A. La fatigue

C'est l'une des conséquences invalidantes de la sclérodermie. Ses causes peuvent être diverses : comme beaucoup de maladies auto-immunes, un fond permanent de fatigue est couramment observé, avec des pics brutaux et inexpliqués dans la journée. Mais une composante psychologique peut aussi entrer en jeu. En effet, les malades sont souvent très éprouvés par la découverte de leur pathologie, et par le handicap quotidien qu'elle peut engendrer. Le soutien moral et psychologique de l'entourage des patients est donc très important, ainsi que celui du corps médical les prenant en charge. Si ce soutien n'est que peu présent, un avis psychiatrique sera à prévoir rapidement.

L'asthénie peut être un des effets indésirables de certains médicaments. Dans ce cas, on évaluera le rapport bénéfice/risque et l'on décidera de continuer ou non la prise du traitement incriminé.

Il faut également penser à l'éventualité d'une infection. Celle-ci peut en effet provoquer une forte asthénie qui s'avérerait être le seul signe infectieux, les autres étant dissimulés par les symptômes des différentes atteintes sclérodermiques.

Un dérèglement thyroïdien peut aussi être à l'origine de la fatigue ressentie par les patients.

Il n'existe malheureusement pas de traitement efficace de la fatigue, il est donc important d'en déceler la cause et de la traiter.

B. Les douleurs

Les atteintes de la sclérodermie sont douloureuses dans la plupart des cas. Ces douleurs quotidiennes et permanentes sont éprouvantes et handicapantes pour les malades. On se doit de les traiter au mieux afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

Dans tous les cas, la prise d'antalgiques tels que l'acide acétylsalicylique, le paracétamol, et d'analgésiques comme la codéine, le tramadol et enfin la morphine et ses dérivés, est fortement recommandée.

Les douleurs peuvent être d'origine diverse :

- La peau : elle est extrêmement tendue ou ulcérée
- Les ulcérations digitales présentes à l'extrémité des doigts sont très douloureuses et très longues à cicatriser
- Les ulcères de jambes encore plus longues à soigner
- La phase d'asphyxie des crises du syndrome de Raynaud
- L'inflammation musculaire, articulaire ou tendineuse. Dans ce cas l'antalgie sera à base d'anti-inflammatoires.
- Les troubles digestifs de type brûlures d'estomac ou œsophagiennes. Elles seront traitées par des pansements gastriques et des inhibiteurs de

la pompe à protons. Les ballonnements intestinaux et la constipation sont aussi à l'origine de douleurs calmées par des antispasmodiques.

- L'atteinte neurologique sous forme de névralgies. Ce sont des douleurs neuropathiques traitées par de faibles doses d'antidépresseurs comme l'amitriptyline (Laroxyl*) ou d'antiépileptiques tels que le clonazépam (Rivotril*).

Le recours à des médecines douces peut être envisagé afin de soulager les douleurs récurrentes. Ainsi des séjours en cures thermales ont fait leur preuve quant à leur effet antalgique et bénéfique sur la cicatrisation des plaies et ulcérations secondaires à la sclérodermie, qui sont responsables de la majorité des douleurs subies par les malades.

C. La grossesse chez la femme sclérodermique

Une grossesse est envisageable car la sclérodermie n'est pas transmissible à l'enfant. Cependant elle reste à risque.

En effet l'atteinte vasculaire est le principal problème : les vaisseaux irriguant le placenta peuvent présenter des lésions et un rétrécissement de leur lumière, provoquant une diminution du débit sanguin et de ce fait, une mauvaise alimentation sanguine du fœtus, c'est ce qu'on nomme un placenta vasculaire. L'enfant ne pourra se développer normalement et montrera des déficiences organiques fonctionnelles.

Naturellement, le risque sera plus important dans le cas de sclérodermies systémiques que localisées.

Il existe cependant des contre-indications à une grossesse chez la femme sclérodermique :

- L'hypertension artérielle pulmonaire
- La prise de Bosentan ou d'immunosuppresseurs

Tous ces problèmes justifient le suivi étroit de toute grossesse, par une équipe médicale hautement spécialisée

CONCLUSION

La pathogénie de la sclérodermie est aujourd'hui mieux comprise, qu'il s'agisse des altérations vasculaires, des modifications de la réponse immunitaire, de la dysrégulation de la synthèse du collagène, de la génétique ou encore des facteurs environnementaux. Cependant, il manque encore le lien rassemblant toutes ces anomalies entre elles afin d'aboutir à des traitements efficaces.

En effet, malgré la multiplicité des thérapeutiques testées et appliquées, aucune ne peut prétendre à faire régresser de façon sensible la fibrose tissulaire.

Les essais thérapeutiques sont nombreux mais leurs résultats souvent discordants et variables dans le temps. De plus, l'évolution de la maladie est imprévisible d'un patient à un autre rendant l'évaluation d'un résultat de test difficile.

D'autre part peu d'études sont faites sur la qualité de vie des malades sclérodermiques, qu'elle soit sociale, familiale ou professionnelle.

Cependant à l'heure actuelle, la multiplication des associations de malades et la reconnaissance de la sclérodermie systémique comme affection de longue durée par l'HAS, a permis une meilleure prise en charge des personnes atteintes au quotidien, comme de leur parcours de soins tout au long de leur vie.

ANNEXES

ANNEXE 1

<u>Types de pansement</u>	<u>Spécialités</u>	<u>Remarques</u>
Hydrocolloïdes	Comfeel Plus*, Duoderm E*, Algoplaque HP*, Askina Biofilm*, Sureskin standard*, Restore*, Hydrocoll*, Tegaserb*, Tetracolloid	Plaque épaisse, adhesives
	Comfeel Plus Transparent*, Duoderm Extramine*, Askina Biofilm Transparent*, Sureskin extramine*, Algoplaque Film*, Hydrocoll thin*, Tegaserb Thin*	Plaque mince, semi transparente, permettant un contrôle visuel
Hydrogels	Comfeel Purilon*, IntraSite Gel*, Duoderm Hydrogel*, Askina gel*, Hydrosorb Plaque*, Normigel*, UrgoHydrogel*, Sureskin Hydrogel*	Pansement sous forme de gel
Alginates	Algostéril*, Sorbsan*, Urgosorb*, Comfeel Seasorb*, Askina Sorb*, Algisite*, Melgisorb*, Sorbalgon*	Compresses non adhésives, absorbantes
Hydrofibres	Aquacel compresses*, Aquacel mèche*, Aquatulle*	Compresses non adhésives, plaies très exsudatives
Tulles neutres	Vaselitulle*, Unitulle*, Lomatuell*, Jelonet*	
Interfaces	Urgotul*, Adaptic*, Physiotulle Atrauman*, Mépitel*, Cellosorb*	Moins adhérents que les tulles traditionnels
Films de polyuréthane	Epiview*, Opsite Flexigrid*, Opsite Post-Op*, Tegaderm*, Dermafilm*, Visulin*, Lumiderm 6000*, Hydrofilm*, Mefilm*, Askina Derm*, Opraflex*, Epitect film*	Films adhésifs transparents

D'après Francès C., Allanore Y., Cabane J., et al., Press. Med, 2008, 37, 2, p. 271-285

ANNEXE 2

Informations destinées aux professionnels de santé :

- Club Rhumatisme et Inflammation, <http://www.crinet.com/>
- EUSTAR : eular scleroderma trials, <http://www.eustar.org/>
- GFEV : Groupe français d'étude des vascularites, Paris, <http://www.vascularites.org>
- GFRS : Groupe Français de Recherche sur la Sclérodémie,
<http://www.sclerodermie.org/>
- Orphanet, <http://www.orpha.net/>
- SNFMI, Société nationale française de médecine interne, <http://www.snfmi.org/>

Informations destinées aux patients :

- Alliance maladies rares, <http://www.alliance-maladies-rares.org/>
- ASF : Association des sclérodermiques de France, <http://www.sclerodermique.com/>
- EURORDIS, Fédération d'associations de malades et d'individus actifs dans le domaine des maladies rares, <http://www.eurordis.org/sommaire.html>
- FMO : Fédération des maladies orphelines, <http://www.maladies-orphelines.fr>
- Maladies Rares Info Services, Plate-forme Maladies Rares, 102, rue Didot, 75014 Paris, <http://www.maladiesraresinfo.org/>
- HTAP France, association des patients atteints d'Hypertension Artérielle Pulmonaire, <http://www.htapfrance.com/>
- Orphanet, <http://www.orpha.net/>
- Paediatric Rheumatology InterNational Trials Organisation (PRINTO) et de la Paediatric Rheumatology European Society (PReS), <http://www.printo.it/pediatric-rheumatology/>

BIBLIOGRAPHIE

1. Servettaz A., Agard C., Tamby M. et al., Physiopathologie de la sclérodémie systémique: état des lieux sur une affection aux multiples facettes, Pres. Med., 2006, 35, 1903, p. 15
2. Silman A. -J., Jannini S., Symmons D.P.M. Bacon P., An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands, J. Rheumatol, 1988, 27, p. 286-290
3. Peterson L., NELSON A., SU WPD., Classification of morphea, Mayo. Clin. Proc., 1995, 70, p. 1068-1076
4. Masi A., Medsger T.A., Rodnan G.P., Methods and preliminary results of the scleroderma criteria cooperative study of the American Rheumatism Association, Clin. Rheum. Dis., 1979, 5, p.27
5. Barnett A.J., The diagnosis and classification of scleroderma, Med. J., 1988, 768, 64, p. 121-125
6. Rodnan G.P., Jablonska S., Medsger T.A, Classification and nomenclature of progressive systemic sclerosis, Clinics Rheum. Dis., 1979, 5, p. 5-13
7. Leroy E.C., Black C., Fleischmajer R., Scleroderma, Classification, subsets and pathogenesis, J. Rheumatol, 1988, 15, p. 202-215
8. Michet C.J., Mc Kenne C.H., Elvebach L.R., Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979, Mayo. Clin. Proc., 1985, 60, 105, p.13
9. Steen V.D., Conte C., Medsger T.A., et al, Twenty year incidence survey of systemic sclerosis, Arthritis Rheum, 1988, 31, 57
10. Steen V.D, Medsger T.A., Epidemiology and natural history of systemic sclerosis, Rheum Dis. Clin. North Am., 1990, 16, 1, p. 10

11. Medsger T.A., Masi A., Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma), *Ann. Intern. Med.*, 1971, 74, p. 714-721
12. Hochberg M.C., Lopez-Acuna D., Gittelsohn A.M., Mortality from systemic sclerosis in the United States, 1969-1977, New York : Black C.M, Myers A.R. ed., *Systemic sclerosis*, 1985, p. 61-69
13. Crepy M.N., Conso F., Sclérodermie et facteurs professionnels, *Arch. Mal. Prof.*, 1994, 55, p. 111-118
14. Freemont A.J., Hoyland J., Fielding P., Hodson N. et al., Studies of the microvascular endothelium in uninvolved skin of patients with systemic sclerosis : direct evidence for generalized microangiopathy, *Br. J. Dermatol.*, 1992, 126, p. 561-568
15. Kahaleh B., Fan P.S., Matucci-Cerinic M. et al., Study of endothelial dependent relaxation in scleroderma, *Am. Coll. Rheum.*, 1993, B233, S180
16. Kahaleh B., Matucci-Cerinic M., The nitric oxide paradox in systemic sclerosis, *Rheum.*, 2002, 41, 843, p. 7
17. Perlish J.S., Lemlich G., Fleischmajer R., Identification of collagen in sclerodermal skin, *J. Invest. Dermatol.*, 1988, 90, p. 48-54
18. Mori Y., Chen S.J., Varga J., Expression and regulation of intracellular SMAD signalling in scleroderma skin fibroblasts, *Arth. Rheum.*, 2003, 48, 1964, p. 13
19. Sambo P., Baroni S.S., Luchetti M., Paroncini P., Dusi S., et al., Oxidative stress in scleroderma : maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive up-regulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway, *Arth. Rheum.*, 2001, 44, 2653, p. 64
20. Svegliati S., Cancellato R., Sambo P., et al., Platelet-derived Growth Factor and Reactive Oxygen Species regulate Ras protein levels in primary human fibroblasts via ERK-1/2 : amplification of ROS and Ras in systemic sclerosis fibroblasts, *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 36474, p. 82

21. Postlethwaite A.E., Holness M.A., Katai H., Raghow R., Human fibroblast synthesize elevated levels of extracellular matrix proteins in response to interleukin-4, *J. Clin. Invest.*, 1992, 90, 1479, p. 85
22. Atamas S.P., White B., Interleukin-4 in systemic sclerosis : not just an increase, *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 1999, 6, 658, p. 9
23. Tamby M.C., Humbert M., Guilpain P., Servettaz A., Dupin N., Christner J.J., et al., Antibodies to fibroblasts in idiopathic and scleroderma-associated pulmonary hypertension, *Eur. Respir. J.*, 2006, 28, 4, 799, p. 807
24. Ahmed S.S., Tan F.K., Arnett F.C., et al., Induction of apoptosis and fibrillin 1 expression in human dermal endothelial cells by scleroderma sera containing anti-endothelial cell antibodies., *Arthritis. Rheum.*, 2006, 54, p. 2250-2262
25. Kahaleh B., The microvascular endothelium in scleroderma, *Rheumatol.*, 2008, 47, p.14-15
26. Sato S., Hasegawa M., Fujimoto M., Tedder T.F., Takehara K., Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity, *J. Immunol.*, 2000, 165, 6635, p. 43
27. Matsushita T., Hasegawa M., Yanaba K., Kodera K., Sato S., Elevated serum BAFF levels in patients with systemic sclerosis: enhanced BAFF signalling in systemic sclerosis B lymphocytes, *Arthritis Rheum*, 2006, 54, 1, p.192-201
28. Tan E.M., Antinuclear antibodies : diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology, *Adv. Immunol.*, 1989, 44, 93, p.151
29. Chizzolini C., Raschi E., Rezzonico R., Testoni C., et al., Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis, *Arthritis Rheum*, 2002, 46, 1602, p.13
30. Baroni S.S., Santillo M., Bevilacqua F., et al., Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis, *N. Engl. J. Med*, 2006, 354, 2667, p.76

31. Bordron A., Dueymes M., Levy Y et al., The binding of some human antiendothelial cell antibodies induces endothelial cell apoptosis, *J. Clin. Invest.*, 1998, 101, 2029, p.35
32. Kahari V.M., Sandberg V.M., Kalimo H., Vuorio T., Identification of fibroblasts responsible for increased collagen production in localized scleroderma by in situ hybridization, *J. Invest. Dermatol.*, 1988, 90, 664, p. 70
33. Holcombe R.F., Baethge B.A., Wolf R. et coll., Natural killer cells and gamma-delta T cells in scleroderma : relationship to disease duration and anti-Scl antibodies, *Ann. Rheum. Dis.*, 1995, 54, p. 69-72
34. Mayes M., Lee J., Luo Jea, Candidate genes regions associated with systemic sclerosis : a family-bases association study using TdT analysis, *Arth. Rheum.*, 2003, 48, 227
35. Reveille J.D., Molecular genetics of systemic sclerosis, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1995, 7, 6, p. 522-528
36. Feghali C., Medsger Jr T.A., Wright T., Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies, *Arthr. Rheum.*, 2003, 48, 1956, p.63
37. Priollet P., Diagnostic et traitement du phénomène de Raynaud, *Revue du praticien*, 1998, 48, p.1659-1664
38. Maricq H.R., Leroy R., D'Angelo W. et coll., Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders, *Arthr. Rheum.*, 1980, 23, p.183
39. Grassi W., Medico P., Izzo F., Cervini C., Micro vascular involvement in systemic sclerosis : capillaroscopic findings, *Semin. Arthr. Rheum.*, 2001, 30, p. 397-402
40. Sjogren R.W., Gastrointestinal features of scleroderma, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1996, 8, p. 569-575

41. Hirakata M., Azizuki M., Miyaki K. et coll., Coexistence of CREST syndrome and primary biliary cirrhosis, Serological studies of two cases, *J. Rheumatol.*, 1988, 15, p.1116
42. Steen V.D., Medsger T.A., Long-term outcomes of scleroderma renal crisis, *Ann. Intern. Med.*, 200, 133, 8, p. 600-603
43. Steen V.D., Scleroderma renal crisis, *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 1996, 22, p. 861-878
44. Fautrel B., Aeschlimann A., Bourgeois-Droin, Bourgeois P., *Sclérodermies. Maladies et syndromes systémiques*, 2^oéd., Paris : Masson, 2000, p. 469-521
45. Owens G.R., Fino G.J., Herbert D.L. et coll., Pulmonary function in progressive systemic sclerosis, *Chest.*, 1983, 84, p. 546-550
46. Diaz-Perez J.L.F., Connolly S.M., Winkelmann R.K., Disabling pan sclerotic morphea of children, *Arch. Dermatol.*, 1980, 116, p. 169-173
47. Remy-Jardin M., Remy J., Wallaert B. et coll., Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis : sequential evaluation with CT pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage, *Radiology*, 1993, 188, p. 499-506
48. Stupi A.M., Steen V.D., Owens G.R., et coll., Pulmonary hypertension in the CREST syndrome, *Arthr. Rheum.*, 1986, 29, p. 515-524
49. Launay D., Hachulla E., Hatron P.Y., Dépistage de l'HTAP au cours de la sclérodermie systémique, *Rev. Med. Intern.*, 2001, 22, p. 819-829
50. Kane A., Ba S.A., Manifestations cardio-vasculaires au cours de la sclérodermie systémique, *Press. Med.*, 1997, 26, p. 796-800
51. Conforti M.L., Bernardo P., Del Rosso A., Non invasive characterization of myocardial micro vascular disease by single-photon emission computed tomography in systemic sclerosis, *Eular Congress*, Jun. 2002, Stockholm

52. Rodnan G.P., Medsger T.A Jr, Musculoskeletal involvement in progressive systemic sclerosis, *Bull Rheum. Dis.*, 1966, 17, p. 419
53. Steen V.D., Medsger T.A., The palpable tendon friction rub, an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis; *Arthr. Rheum.*, 1997, 40, p. 1146-1151
54. Martinez-Cordero E., A vascular necrosis of bone in systemic sclerosis, *Clin. Rheumatol.*, 1992, 11, p. 443-444
55. Lally E.V., Jimenez S.A., Kaplan S.R., Progressive systemic sclerosis : mode of presentation, rapidly progressive disease course, and mortality based on an analysis of 91 patients, *Semin Arthritis Rheum.*, 1988, 18, p. 1
56. Medsger T.A., Progressive systemic sclerosis : skeletal muscle involvement, *Clin. Rheum. Dis.*, 1979, 1, p. 103
57. Olsen N.J., King L.E., Park J.H., Muscle abnormalities in scleroderma, *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 1996, 22, p. 783-796
58. Lori S., Matucci Cerinic M., Casale R. et coll., Entrapment neuropathies in systemic sclerosis : the wrist as a target structure, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1996, 14
59. Farrel D.A., Medsger T.A. Jr et coll., Trigeminal neuropathy in progressive systemic sclerosis, *Am. J. Med.*, 1982, 73, p. 57
60. Petrocelli A.R., Bassette L.W., Mirra J. et coll., Dystrophic calcification with spinal cord compression, *J. Rheumatol.*, 1988, 15, p. 1733
61. Angelopoulos N.V., Drosos, A.A., Moutsopoulos H.M., Psychiatric symptoms associated with scleroderma, *Psychother. Psychosom.*, 2001, 70, p. 145-150
62. Haute Autorité de Santé, ALD n°21- Liste des actes et prestations sur la Sclérodémie Systémique. [en ligne]. Disponible sur :
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/lap_sclerodermie_web.pdf.

(Page consultée le 13 août 2009)

63. Mayes M.D., Lacey Jr J.V., Gillespie B.W., et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population, *Arthr. Rheum.*, 2003, 48, p. 2246-2255
64. Koh E.T., Lee P., Gladman D.D., et al., Pulmonary hypertension in systemic sclerosis : an analysis of 17 patients, *Br. J. Rheumatol.*, 1996, 35, p. 989-993
65. Steen V.D., Medsger T.A. Jr, Rodnan G.P., D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis., *Ann. Intern. Med.*, 1982; 97, p. 652-659
66. Medsger T.A. Jr, Lucas M., Wildy K.S., Baker C., D-penicillamine in systemic sclerosis? Yes!, *Scand. J. Rheumatol.*, 2001, 30, p. 192-194
67. Steen V.D., Medsger Jr T.A., Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival, *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, p. 2828-2835
68. McCune W.J., Vallance D.K., Lynch J.P., Immunosuppressive drug therapy., *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1994, 6, p. 262-272
69. Seyger M.M., Van Den Hoogen F.H., Van Vlijmen-Willems I.M., et al., Localized and systemic scleroderma show different histological responses to methotrexate therapy., *J. Pathol.*, 2001, 193, p.511-516
70. Tashkin B.P., Elashoff R., Clements P.J., et al., Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease, *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, p. 2655-2666
71. Caramaschi P., Volpe A., Pieropan S., et al., Cyclophosphamide treatment improves microvessel damage in systemic sclerosis, *Clin. Rheumatol.*, 2008, p. 391-395
72. Bérezné A., Ranque B., Valeyre D., Brauner M., Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis : a retrospective multicenter open-label study., *J. Rheumatol.*, 2008, 35, p. 1064-1072

73. Black C.M., Silman A.J., Herrick et coll., Interferon-alpha does not improve outcome at one year inpatients with diffuse cutaneous scleroderma : results of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum.*, 1999, 42, p. 299-305
74. Grassegger A., Schuler G., Hessenberger G et coll., Interferon-gamma in the treatment of systemic sclerosis : a randomised controlled multicenter trial, *Br. J. Dermatol.*, 1998, 139, p. 639-648
75. Polisson R.P., Gilkeson G.S., Pyun E.H. et coll., A multicenter trial of recombinant human interferon gamma in the patients with systemic sclerosis : effects on cutaneous fibrosis and interleukin receptor levels, *J. Rheumatol.*, 1996, 23, p. 654-658
76. Knobler R.M., French L.E., Kim Y. et coll. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis., *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006, 54, p. 793-799
77. Kozák T., Rychlík I., Developments in hematopoietic stem-cell transplantation in the treatment of autoimmune diseases., *Isr. Med. Assoc. J.*, 2002, 4, p. 268-271
78. Farge D., Breban M., Guillevin L. et coll., Les greffes de moelle dans le traitement des maladies auto-immunes, *Presse Med.*, 1999, 28, p. 1488-1494
79. Berezne A., Mouthon L., Guillevin L., Bosentan dans la sclérodermie : Perspectives, *Rev. Med. Intern.*, 2007, 28, p.248-253
80. Meyer M.F., Daigeler A., Lehnhardt M. et coll., Therapeutic management of acral manifestations of systemic sclerosis., *Med. Klin. (Munich).*, 2007, 15, 102, p. 209-218
81. Dziadzo M., Denton C.P., Smith R. et coll., Losartan therapy for raynaud's phenomenon and scleroderma, *Arthritis Rheum.*, 1999, 42, p. 2646-2655

82. Cees Kalleberg G.M. et coll., Nifedipine in Raynaud's phenomenon : relation ship between immediate, short term and longterm effects, *J. Rheumatol.*, 1987, 14, 2, p.284-290
83. Mc Hugh N.J. et coll., Infusion of Iloprost, a prostacyclin analogue, for treatment of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis, *Ann. Rheum. Dis.*, 1988, 47, p. 43-47
84. Wigley F.M., Wise R.A., Seibold J.R et coll., Intravenous iloprost infusion in patients with raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study, *Ann. Intern. Med.*, 1994, 120, p. 199-206
85. Jay D., Coffman et coll., International study of ketanserin in raynaud's phenomenon, *Am. J. Med.*, 1989, 87, p. 264-268
86. Abou-Raya A., Abou-Raya S., Helmii M., Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers., Department of Rheumatology, University of Alexandria, Alexandria, Egypt, *J Rheumatol.*, 2008, 35, p. 1801-1808
87. Korn J.H., Mayes M., Matucci Cerinic M., et coll. Digital ulcers in systemic sclerosis : prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist, *Arthritis Rheum.*, 2004, 12, p. 3985-3993
88. Seibold J.R., Korn J.H., Simms R., et al., Recombinant human relaxin in the treatment of scleroderma. A randomized, double-blind, *Ann. Intern. Med.*, 2000, 132, p. 871-879
89. White B., Moore W.C., Wigley F.M., et coll., Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis., *Ann. Intern. Med.*, 2000, 20, 132, p. 947-954
90. Beretta L., Caronni M., Raimondi M. et al., Oral cyclophosphamide improves pulmonary function in scleroderma patients with fibrosing alveolitis: experience in one centre, *Clin. Rheumatol.*, 2007, 26, p. 168-172

91. Seibold Jr B.C., Denton C.P., Furst D.E. et al., Bosentan versus placebo in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis : the BUILD-2 study, *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2006, 3, p. 243
92. King T.E., Behr J., Brown K.K., et al., Bosentan use in idiopathic pulmonary fibrosis : results of placebo-controlled BUILD-1 study, *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2006, 3, p. 524
93. Congrès ACR 2001, San Francisco, La sclérodermie ; traitements symptomatiques, *La lettre du rhumatologue*, 2002, 278
94. Lewis J., Rubin M.D., David B., et coll., Bosentan therapy for pulmonary hypertension, *New Eng. J. Med.*, 2002, 12, 346, p. 896-903
95. McLaughlin V.V., Survival patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan, *Eur. J. Clin. Invest.*, 2006, 36, 3, p. 10-15
96. Deanfield J. et al., ESC guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension, *Eur. Heart J.*, 2004, 25, 2243, p. 78
97. Allanore Y., Meune C., Vignaux O., et al., Bosentan increases myocardial perfusion and function in systemic sclerosis : a magnetic resonance imaging and tissue-doppler echography study, *J. Rheumatol.*, 2006, 33, p. 2464-2469
98. Hendel L. Hage E., Hendel J., et al., Omeprazole in the long term treatment of severe gastro-oesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1992, 6, 5, p. 565-577
99. Mercado U., Arroyo de Anda R., Avendano L. et al., Metoclopramide response in patients with early diffuse systemic sclerosis. Effects on oesophageal motility abnormalities., *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2005, 23, 5, p. 685-688
100. Verne G.L., Eaker E.Y., Hardy E., et coll., Effect of octreotide and erythromycin on idiopathic and scleroderma-associated intestinal pseudo-obstruction, *Dig. Dis. Sci.*, 1995, 40, p. 1892-1901

101. Braun-Moscovici Y., Evaluation of gastrointestinal involvement in scleroderma, *Future Med.*, 2006, 1, p. 517-528
102. Harrison B.J., Silman A.J., Hider S.L., et al., Cigarette smoking as a significant risk factor for digital vascular disease in patients with systemic sclerosis, *Arthritis. Rheum.*, 2002, 46, p. 3312-3316
103. Kahaleh B., The microvascular endothelium in scleroderma, *Rheumatol.*, 2008, 47, p.14-15

TABLE DES **ILLUSTRATIONS**

- a. <http://dermatonord.free.fr/Atlas/Atlasrepertoirephotos.html>
- b. <http://pedagogie.ac-montpellier.fr/Disciplines/sti/biotechn/documents/st2s/tp123%20chap2%20vaisseaux.pdf>
- c. http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Biosynth%C3%A8se_du_collag%C3%A8ne.jpg
- d. <http://www.dokkyomed.ac.jp/dep-k/cli-path/a-super/vasculitis/vas-html/vas-09.html>
- e. <http://dermnetnz.org/immune/systemic-sclerosis.html>
- f. <http://dermnetnz.org/immune/systemic-sclerosis.html>
- g. http://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=690
- h. <http://www.sclerodermie.org/pages/patients/capillaroscopie.asp>
- i. <http://www.radiology.co.uk/srs-x/cases/081/d.htm>

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RESUME

La sclérodermie est une maladie auto immune rare touchant la microcirculation endothéliale et /ou les organes vitaux. La bonne compréhension de son mécanisme et des différents acteurs biologiques et environnementaux, permettra une meilleure prise en charge médicale et sociale des patients. Les traitements actuels ne suffisent malheureusement qu'à soulager les malades et ralentir l'évolution de la maladie, mais aucun ne guérit la sclérodermie, malgré les nombreuses études sur le sujet et la grande avancée dans l'explication de son mécanisme d'action.

Le soutien psychologique des patients et la prise en charge au quotidien de leur maladie, sont partagés entre tous les acteurs de santé qui les entourent et qui peuvent par leur proximité et leurs compétences, rendre leur vie sociale, professionnelle et familiale plus facile à gérer.

DISCIPLINE

Thèse de docteur en pharmacie

MOTS-CLES

Sclérodermie – maladie auto immune – sclérodermie systémique – physiopathologie – syndrome de Raynaud – atteintes viscérales - traitements – prise en charge – quotidien des malades.

Faculté de Pharmacie de Limoges

Laboratoire de microbiologie

2 rue du Dr Marcland

87025 LIMOGES cedex