

Traitement du phénomène de Raynaud de la sclérodermie

Pierre-Yves Hatron

Service de Médecine Interne

CHRU Lille

Centre National de Référence Maladies Rares

Le phénomène de Raynaud de la sclérodermie :

- Quasi constant (>95%)
- Précède souvent de plusieurs années la maladie
- Sévère
- Souvent compliqué d'ulcération ou de gangrène digitale:
 - 50 à 60% des patients au cours de l'évolution*
 - 30% des patients chaque année**
 - Amputation: 10 à 20% des patients (SScl > SSd)
 - 14,6% SS avec anticentomères VS 7,9% SS Anti Scl70***

*Wigley FM, Arthritis Rheum 1992

**Steen V, Denton CP, Rheumatology 2009

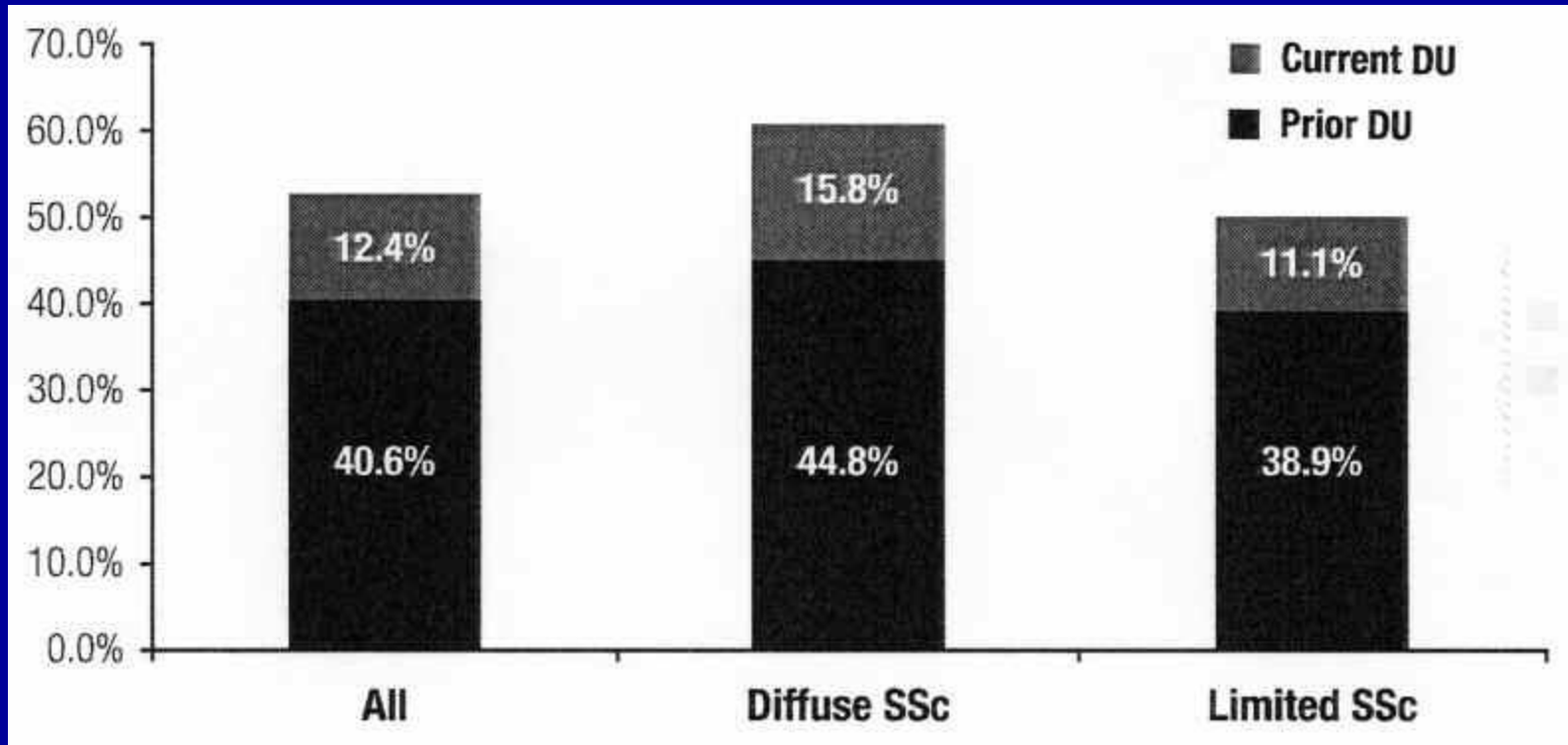
***Caramashi P, J Rheum 2012

Ulcères de la sclérodermie:

- 3 types:
 - Acrale et en regard des reliefs osseux (SSD)(sclérodactylie évoluée)
 - En regard de calcifications
 - Gangrènes ischémiques:
 - Plus souvent les sclérodermies cutanées limitées, ou limitées avec anti centromères
 - Parfois révélatrices (RACAND)



Plus fréquent dans les formes diffuses



(n=599)

Ulcères digitaux de la sclérodermie:

- Précoces:
 - 1^{ère} année dans 43% des cas
 - 5 premières années dans 73% des cas
- Souvent multiples (39%)
- Récidivants:

Table 2. Mean yearly incidence of DU episodes and duration between first 2 DU episodes.

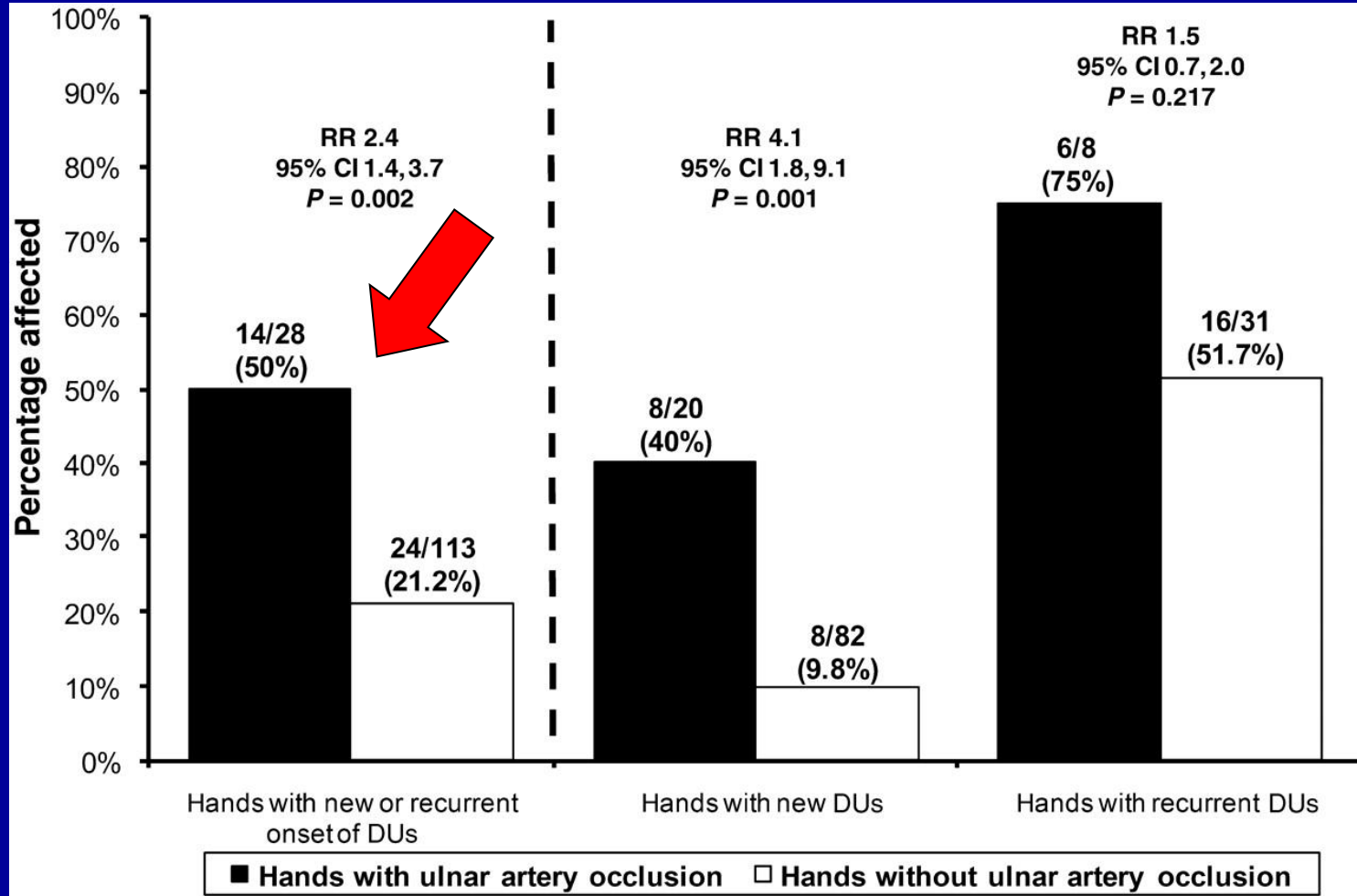
Duration between First 2 DU Episodes*	Patients, n	Yearly Incidence of DU (mean \pm SD)	p
< 1 yr	10	0.96 \pm 0.61	
\geq 1 yr	19	0.50 \pm 0.28	0.048
< 2 yrs	14	0.85 \pm 0.57	
\geq 2 yrs	15	0.48 \pm 0.26	0.04

* In patients with at least 2 episodes of DU.

Patients à risque d' UD:

- Sexe masculin (RR: 2,24)
- Plus jeune lors
 - De l' apparition du Raynaud
 - Du début de la maladie (hors R)
- SS diffuse, Rodnan élevé, anti Scl70
- Pneumopathie interstitielle
- Score capillaroscopique
- Thrombose de la cubitale

Onset of new or recurrent DUs during follow-up (mean 53 months) in upper extremities with (21,5%) and without UAO.



Frerix M et al. Rheumatology 2012;51:735-742

Le traitement:

- Traitement du phénomène de Raynaud non compliqué
- Traitement médicamenteux des ulcères digitaux
 - Curatif
 - Préventif des récurrences

Traitement: « les petits moyens »

- Protection contre le froid:
 - Pas seulement les extrémités! (gants, chaufferettes vêtements chauds, température de la pièce,)
 - Éviter le contact avec l' eau froide, les espaces climatisés...
- Protection des extrémités des traumatismes, hygiène cutanée et unguéale
- Arrêt tabagisme
- Contre indication des vasoconstricteurs

Traitement médicamenteux du phénomène de Raynaud non compliqué:

- ***Inhibiteurs calciques***
- TNT topique à 1% ou 2%
- Alfa bloquants (prazosine)
- Sartans (losartan)
- Sérotoninergiques



Inhibiteurs calciques et Raynaud idiopathique:

Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon

147

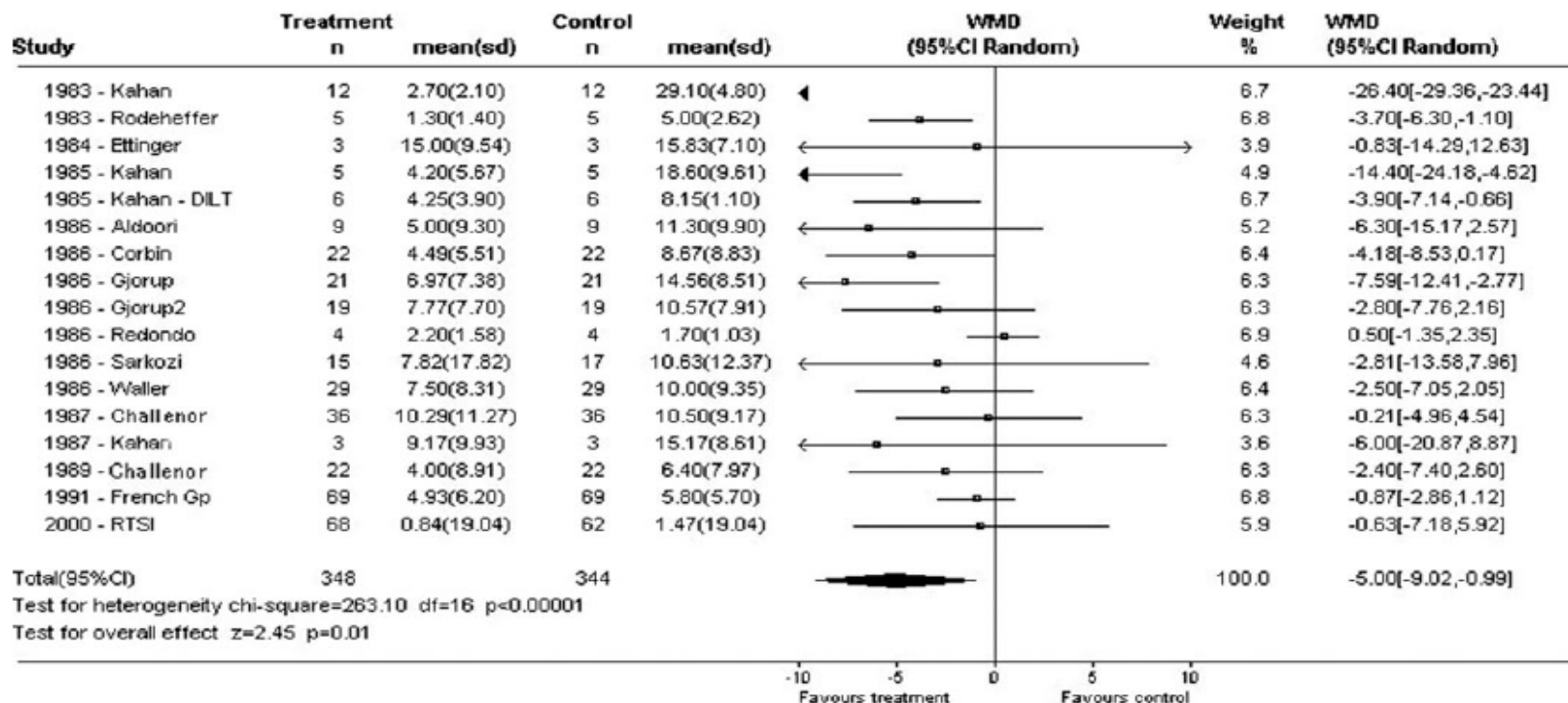


FIG. 1. Calcium channel blockers vs placebo **Frequency of RP attacks over a 1-week period**

Inhibiteurs calciques et Raynaud idiopathique:

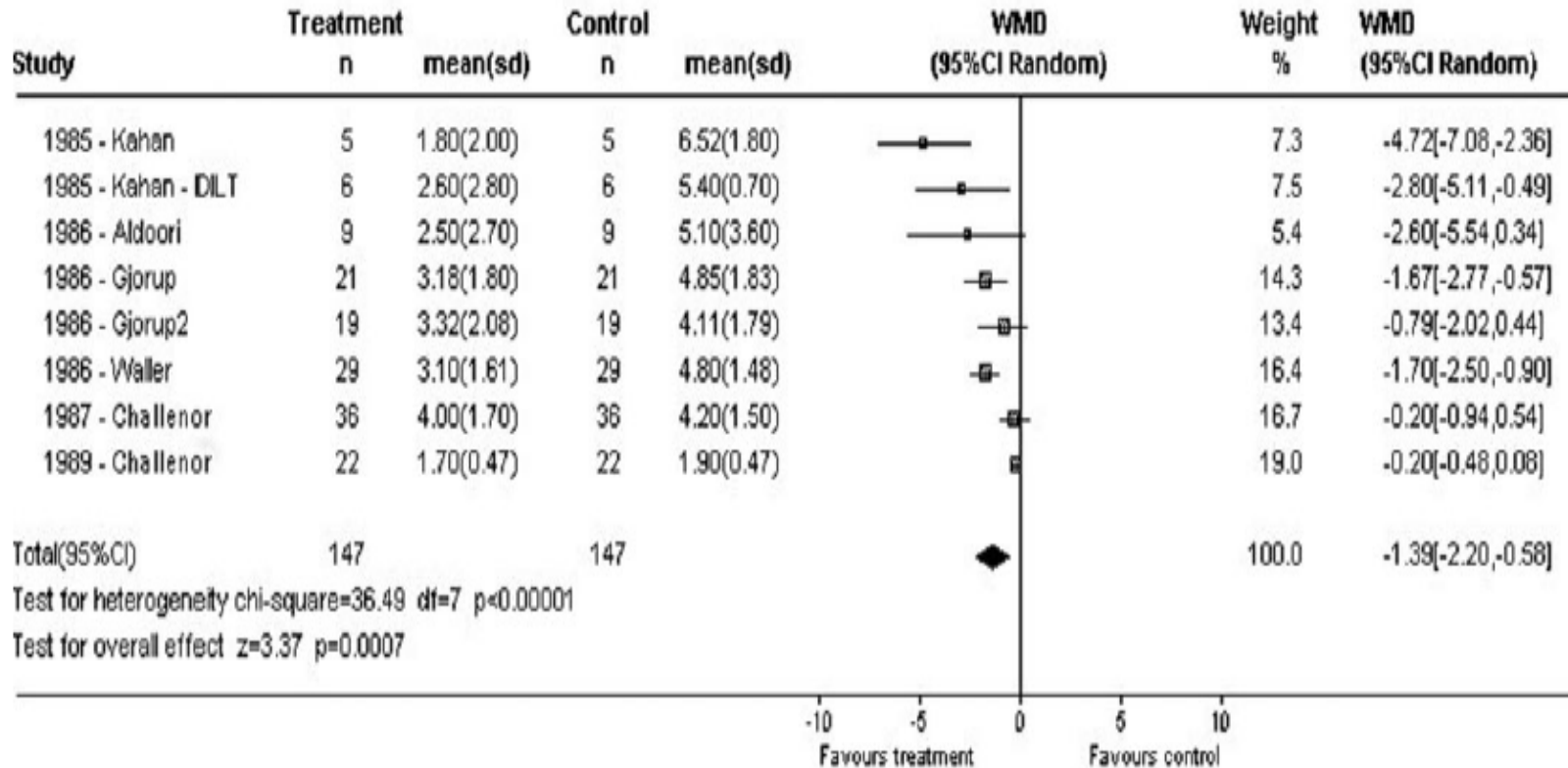


FIG. 3. Calcium channel blockers vs placebo. Severity of RP attacks on a 10cm visual analogue scale

Inhibiteurs calciques et Raynaud idiopathique:

- Efficacité démontrée
- Efficacité modeste:
 - Diminution du nombre moyen des crises de 3 à 5 par semaine
 - Amélioration de la sévérité des crises de 33%
- Nifédipine (20mg x 2 ou 3) la plus testée

Inhibiteurs calciques et sclérodermie:

Table 2. Results of studies of the effect of all calcium-channel blockers versus placebo on the frequency and severity of ischemic attacks in patients with systemic sclerosis-associated Raynaud's phenomenon*

Authors, year (ref.)	Frequency of ischemic attacks				Severity of ischemic attacks			
	Treatment group, mean ± SD (n)	Placebo group, mean ± SD (n)	Weight, %	WMD (95% CI)	Treatment group, mean ± SD (n)	Placebo group, mean ± SD (n)	Weight, %	WMD (95% CI)
Ettinger et al, 1984 (29)	29.00 ± 29.05 (8)	36.60 ± 25.85 (8)	7.0	-7.60 (-34.55, 19.35)				
Kahan et al, 1983 (30)	20.80 ± 32.26 (10)	56.20 ± 30.99 (10)	6.6	-35.40 (-63.13, -7.67)				
Kahan et al, 1985 (31)	20.58 ± 16.48 (7)	36.00 ± 11.82 (7)	19.5	-15.42 (-30.44, -0.40)	3.58 ± 2.08 (7)	6.31 ± 1.57 (7)	18.6	-1.39 (-2.60, -0.18)
Kahan et al, 1987 (32)	25.80 ± 17.35 (15)	30.60 ± 14.00 (15)	30.0	-4.80 (-16.08, 6.48)	1.93 ± 0.80 (15)	2.20 ± 0.41 (15)	52.0	-0.41 (-1.14, 0.31)
Rodeheffer et al, 1983 (34)	13.11 ± 15.20 (9)	15.00 ± 12.57 (9)	24.7	-1.89 (-14.78, 11.00)	-1.33 ± 1.00 (9)	-0.66 ± 0.71 (9)	29.4	-0.74 (-1.70, 0.23)
Thomas et al, 1987 (35)	18.20 ± 22.13 (9)	22.40 ± 22.13 (10)	12.1	-4.20 (-24.13, 15.73)				
Total	(58)	(59)	100.0	-8.31 (-15.71, -0.91)	(31)	(31)	100.0	-0.69 (-1.21, -0.17)

* For frequency of ischemic attacks, $\chi^2 = 6.00$, 5 degrees of freedom (df), $P = 0.31$ in the test for homogeneity, and $Z = 2.20$, $P = 0.03$ in the test for overall effect. For severity of ischemic attacks, $\chi^2 = 1.84$, 2 df, $P = 0.4$ in the test for homogeneity, and $Z = 2.59$, $P = 0.01$ in the test for overall effect. WMD = weighted mean difference; 95% CI = 95% confidence interval (random-effects model).

Inhibiteurs calciques et sclérodermie:

- Efficacité démontrée
- Efficacité modeste:
 - Diminution du nombre moyen de crises de 4 par semaine
 - Diminution de la sévérité de 35%
- Prévention des UD?
- Rôle délétère sur l'œsophage? (nifedipine)
- Intolérance: 15%

Inhibiteurs calciques et sclérodermie:

- En pratique:
 - A toujours proposer
 - Préférer les moins cardiosélectifs
(groupe des dihydropyridines: « dipines »)
 - Préférer les formes retards
 - Ne pas hésiter à augmenter progressivement les doses:
 - Nifédipine: 30 → 180 mg/j
 - Amlodipine: 5 → 20 mg/j
 - Si OMI: lercanidipine? (Lercan*)
- Observance?

Alfa bloquants:

- Prazozin for Raynaud phenomenon in progressive systemic sclerosis:

Pope J. Cochrane Database Syst Rev 2000 (2) : CD 000956

2 essais en cross over VS placebo, 40 patients:

- Efficacité significative, mais modeste
- Tolérance imparfaite (hypotension orthostatique)
- Meilleur rapport tolérance/efficacité: 3mg /24h

Alternative aux inhibiteurs calciques?

LOSARTAN THERAPY FOR RAYNAUD'S PHENOMENON AND SCLERODERMA

Clinical and Biochemical Findings in a Fifteen-Week, Randomized, Parallel-Group, Controlled Trial

Dziadzio M; Arthritis Rheum 1999; 42; 2646-2655

- 52 patients, dont 27 sclérodermies
- losartan 50mg/j VS nifedipine 40mg/j pendant 12 S, *en parallèle*

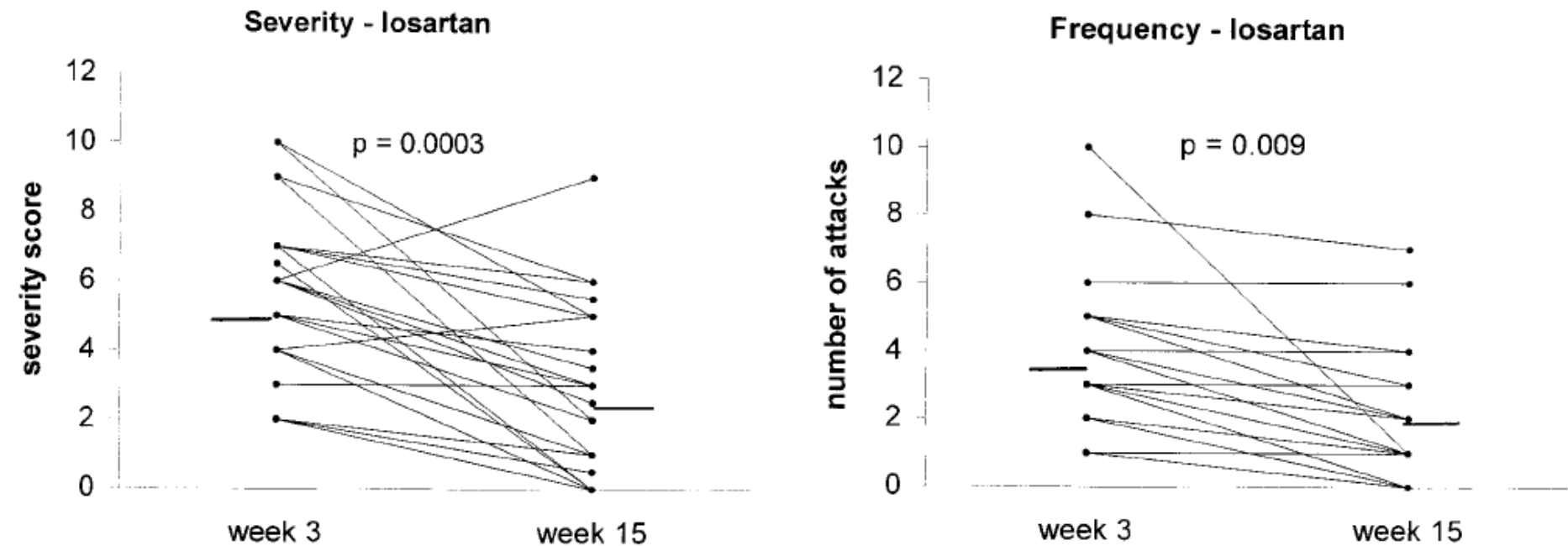


Figure 1. Effect of losartan on the raw severity score and frequency of episodes of Raynaud's phenomenon. The data points for each patient are connected by a line. Some patients had identical responses; therefore, the number of lines is fewer than the number of patients in each group. Short horizontal lines show the group mean. *P* values determined by paired *t*-test.

LOSARTAN THERAPY FOR RAYNAUD'S PHENOMENON AND SCLERODERMA

Clinical and Biochemical Findings in a Fifteen-Week, Randomized, Parallel-Group, Controlled Trial

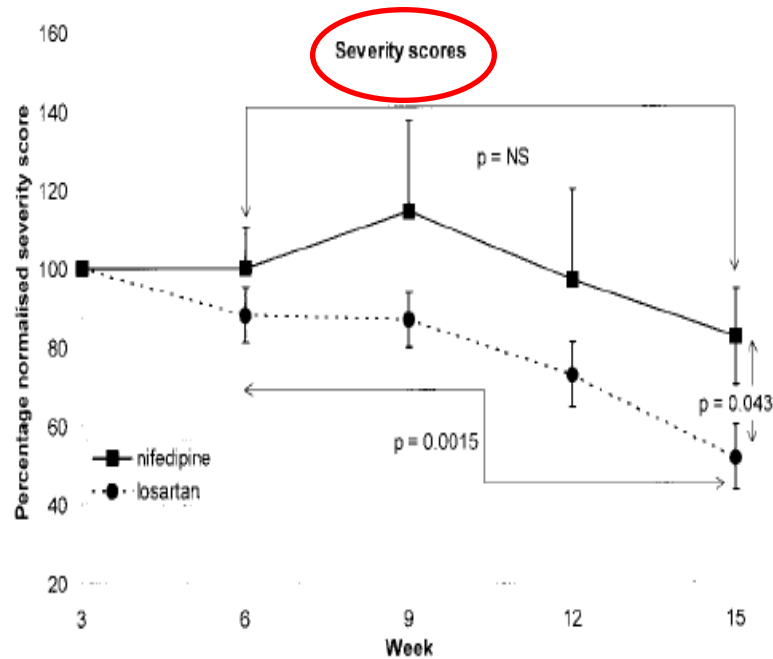


Figure 3. Effect of losartan and nifedipine on the severity of episodes of Raynaud's phenomenon. The severity score was normalized to 100% at baseline. Bars show the mean and 1 SEM. *P* values determined by unpaired *t*-test. NS = not significant.

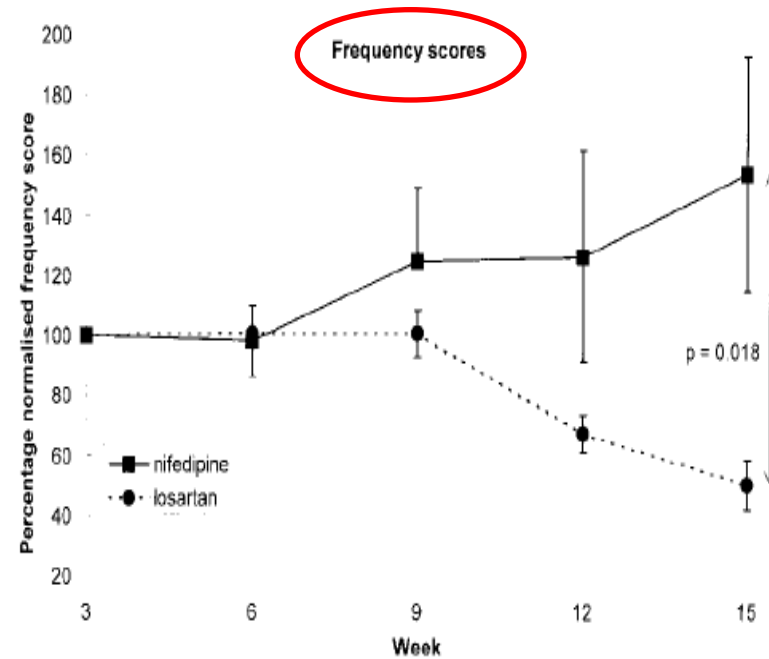


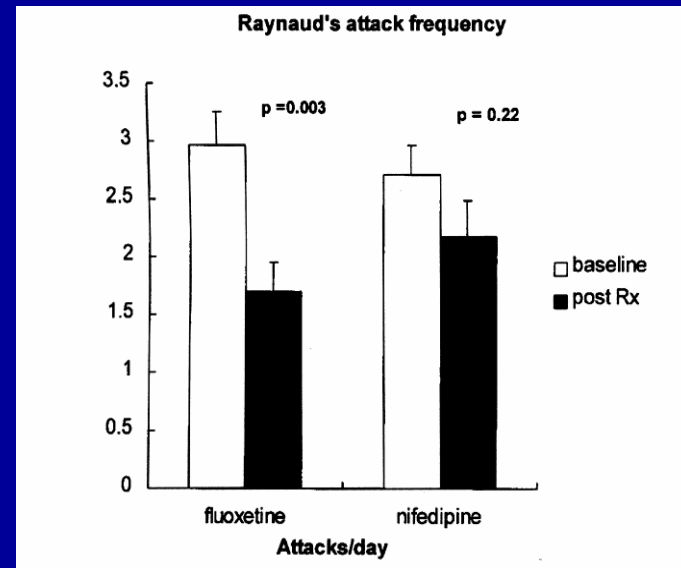
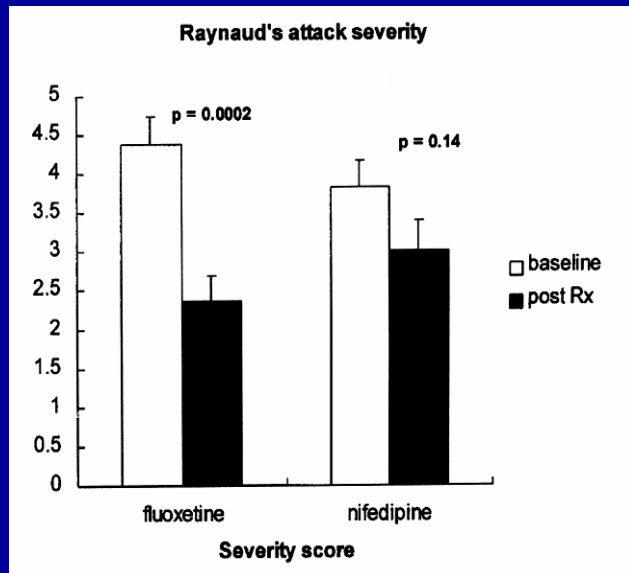
Figure 4. Effect of losartan and nifedipine on the frequency of episodes of Raynaud's phenomenon. The severity score was normalized to 100% at baseline. Bars show the mean and 1 SEM. *P* values determined by unpaired *t*-test.

Raynaud et sérotonine:

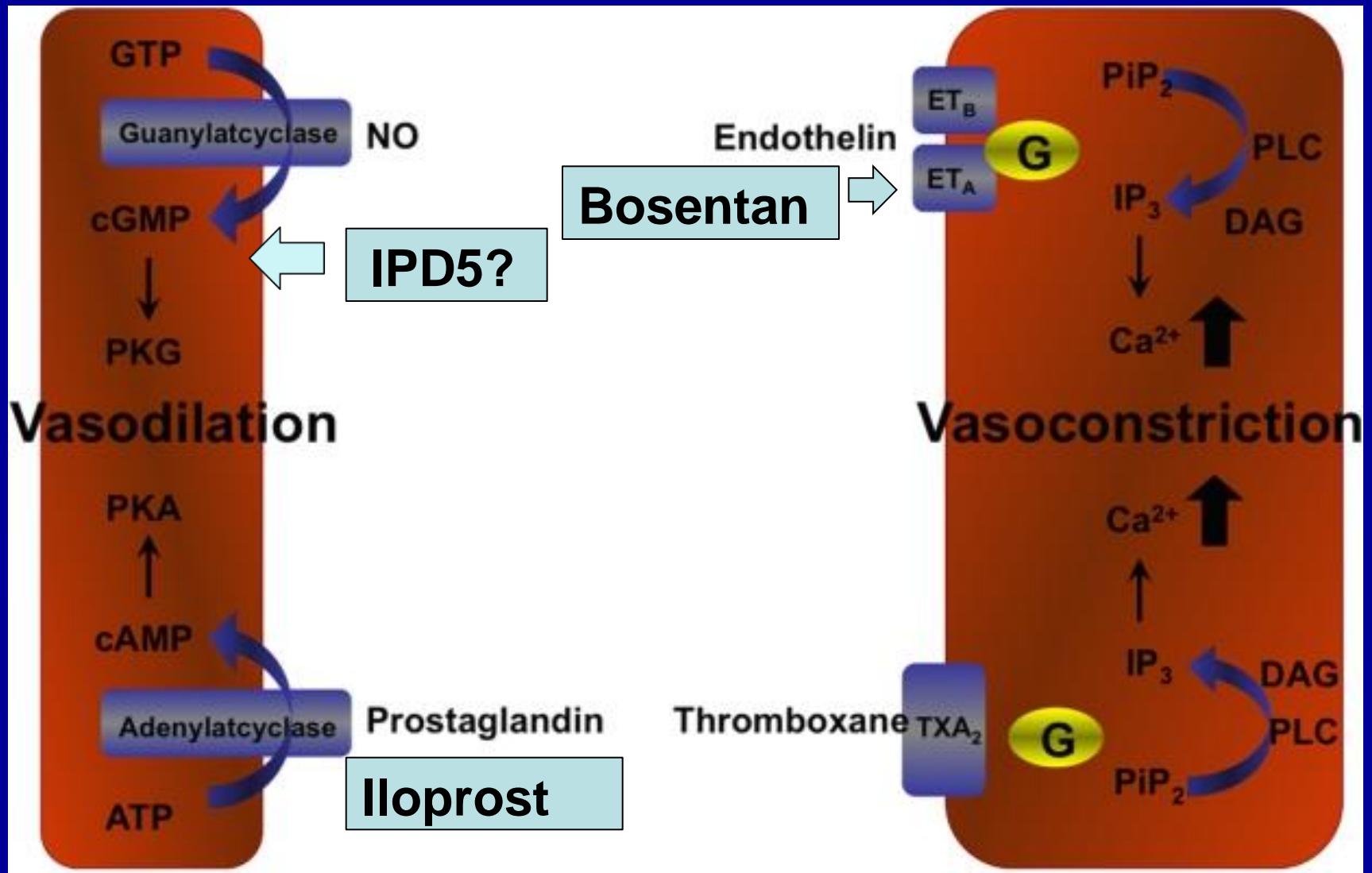
- Ketanserine: effet non significatif

Pope J. Cochrane Data Base Syst Rev. 2000; CD 000954

- Fluoxetine: 53 patients dont 27 sclérodermies
fluoxetine 20mg VS nifedipine 40mg
pendant 6 S, en cross over



Traitement des ulcérations digitales:



Iloprost: Études contrôlées en cross over:

Yardumian DA et al, B J Rheum 1988

Mc Hugh NJ et al, Ann Rheum Dis 1988

Kile MV.J Rheum 1992

- Efficacité de l' iloprost (8hx3j) sur le phénomène de Raynaud, ***pendant 6 semaines après le traitement.***

Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis.

A multicenter, placebo-controlled, double-blind study.

FM WIGLEY et al, Ann Int Med 1994; 120: 199-206

- Étude multicentrique 131 SS
- Iloprost 2ng/kg/mn 8h/j x 5j VS placebo,
- En double aveugle, groupes parallèles
- Evaluation à S3, S6, S9 :
 - Nombre, sévérité, durée des crises,
 - Evolution des troubles trophiques.

Résultats:

- Clinique:
 - Diminution du nb de crises de 39% vs 22% (p=0,005)
 - Diminution de la sévérité de 35% vs 20% (p =0,011)
 - Persistance de l' effet à S9

- Troubles trophiques:
% de patients avec réduction de plus de 50% du nombre de lésions (p= 0,06)



	S3	S6	S9
Iloprost	20%	28%	25.7%
Placebo	5,4%	15.2%	18.4%

- Cicatrisation des lésions ischémiques à S9:
Iloprost: 15%
Placebo: 25% (p> 0.2)

“Intravenous prostanoids (in particular iloprost) should be considered in the treatment of active digital ulcers in patients with SSc”

(Eular 2009. Niveau A)

Y a t'il intérêt à répéter les cures
d' Iloprost?
Effet préventif sur les récurrences
d'UD?

Iloprost en traitement séquentiel:

- 20 SS: iloprost, 5j tous les 3 mois, 1 an:
 - **Score de lésions ischémiques: 31,8 à 2,2. $p < 0.05$**
 - Qualité de vie: 71,4 à 15. $p < 0.001$
Biasi D. Rev du Rhum 1998; 65 (12) 867-873
- 30 SS: iloprost, 5j puis 1j / 3S, 36mois:
 - Raynaud (VAS): 10,0 à 5 $p < 0.001$
 - **Cicatrisation durable UD: 19/22**
Bettoni L. Clin Exp Rheum 2002; 21: 244-250
- 46 SS iloprost, 5j puis 1j/6S, 12 mois
VS nifedipine (2/1):
 - Raynaud (RCS): 2,17 à 1,22 $p = 0.02$ (nif: NS)
 - **Amélioration UD 14/14**
Scorza R. Clin Exp Rheum 2001; 19:503-508

Meta-Analysis of Healing and Prevention of Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: Prostacyclines

- Nombre de patients améliorés ou cicatrisés (PO et IV):

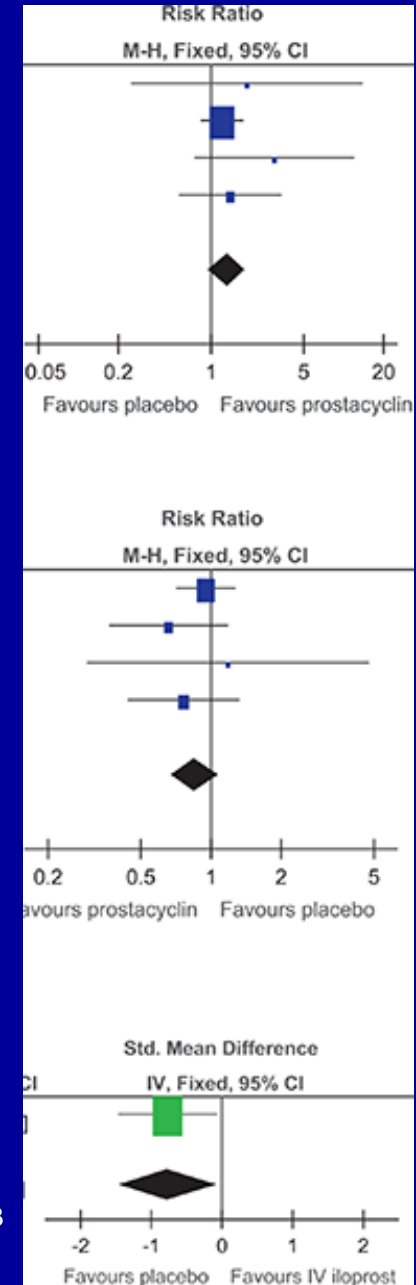
$p = 0.08$

- Nombre de patients avec nouveaux UD (PO et IV):

$p=0.19$

- Nombre de patients avec de nouveaux UD (iloprost)

$P =0.03$



Iloprost:

Le dogme de la dose de 2 ng/kg/mn
ou maxima tolérée est il justifié?

Low versus High-dose Iloprost Therapy Over 21 Days in Patients with Secondary Raynaud's Phenomenon and Systemic Sclerosis:
A Randomized, Open, Single-center Study

- 50 patients (37 UD)
 - Iloprost 2 ng/kg/mn VS 0.5 ng/kg/mn
6h/j, pendant 21 jours
 - Evaluation à long terme (plus de 3 cures):
chez 15 patients
 - Rodnan, FVC, DLCO

Low versus High-dose Iloprost Therapy Over 21 Days in Patients with Secondary Raynaud's Phenomenon and Systemic Sclerosis:
A Randomized, Open, Single-center Study

- **Résultats:** Réduction dans les 2 groupes de
 - 70% du nombre d' ulcères
 - 40% de la fréquence des crises
 - 30% durée des crises
- *Pas de différence entre les 2 groupes*
- 12% de non répondeurs

Iloprost:

- “Intravenous prostanoids (in particular iloprost) should be considered in the treatment of active digital ulcers in patients with SSc”
(Eular 2009. Niveau A)
- Améliore le phénomène de Raynaud par son effet rémanent, au moins pendant 6 semaines après la cure: intérêt à répéter les cures?
- Effet préventif de cures régulières sur l' apparition de nouvelles lésions probable.
- Faibles doses peut être aussi efficaces
- Inconvénient: Hospitalisation

Effet sur la sclérodermie?

Iloprost et sclérodermie:

- *Biasi D.* 20 SS, 12 mois:
 - Score cutané: **31,1 à 10,2** $p < 0.001$
- *Bettonni L.* 30 SS, 36 mois:
 - Rodnan: **25 à 13** $p = 0.02$
- *Scorza R.* 46 SS, 12 mois
 - Rodnan: 13,3 à 9,3
10,8 à 12,2 sous nifédipine $p = 0.02$
Patients < 2 ans: **19,2 à 7** $p < 0.002$

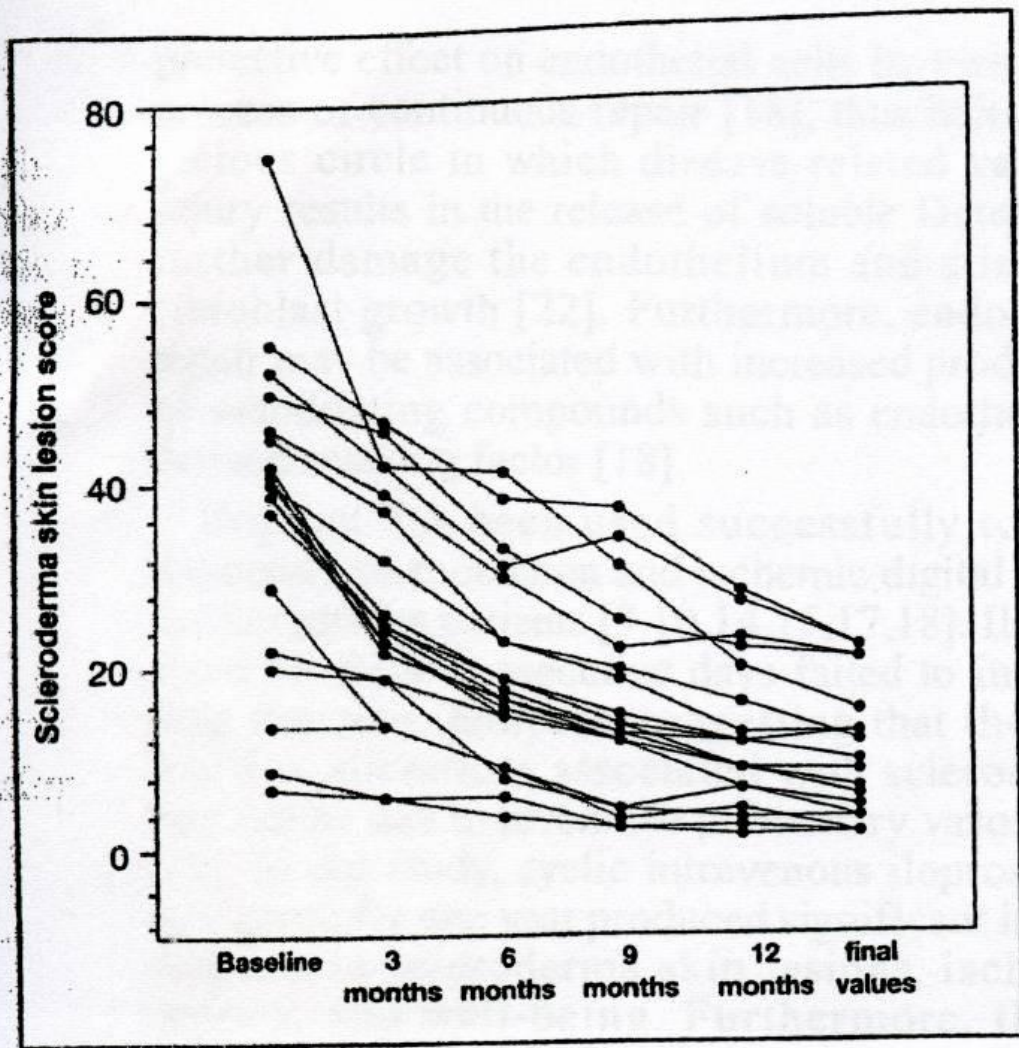
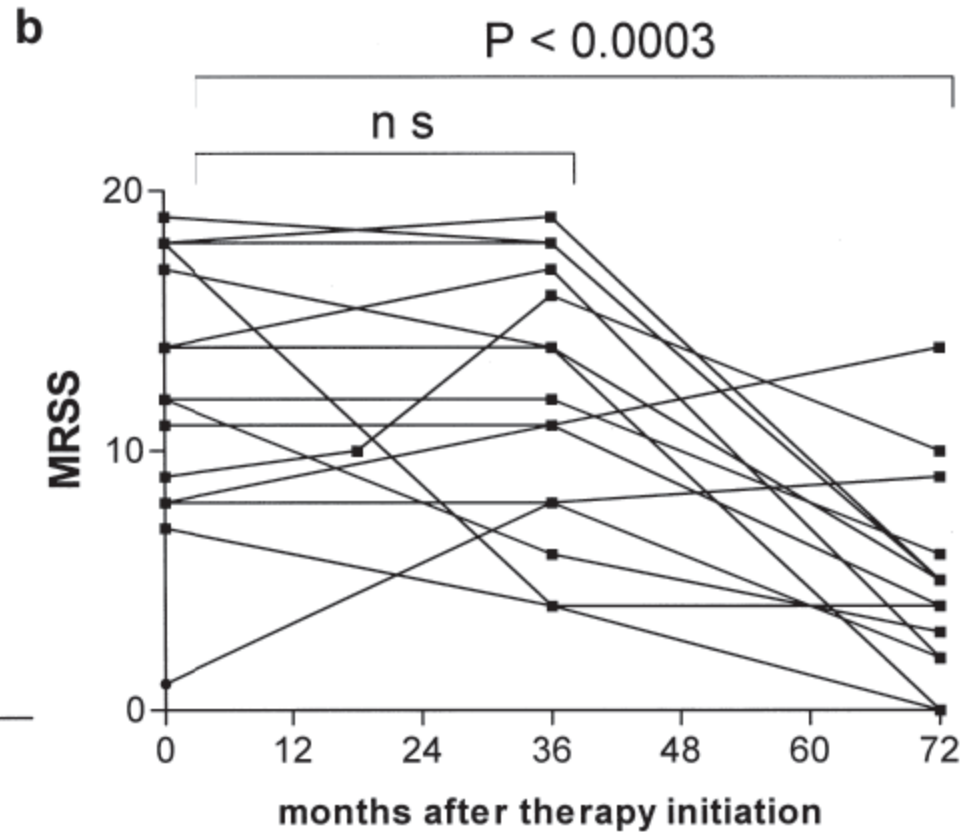
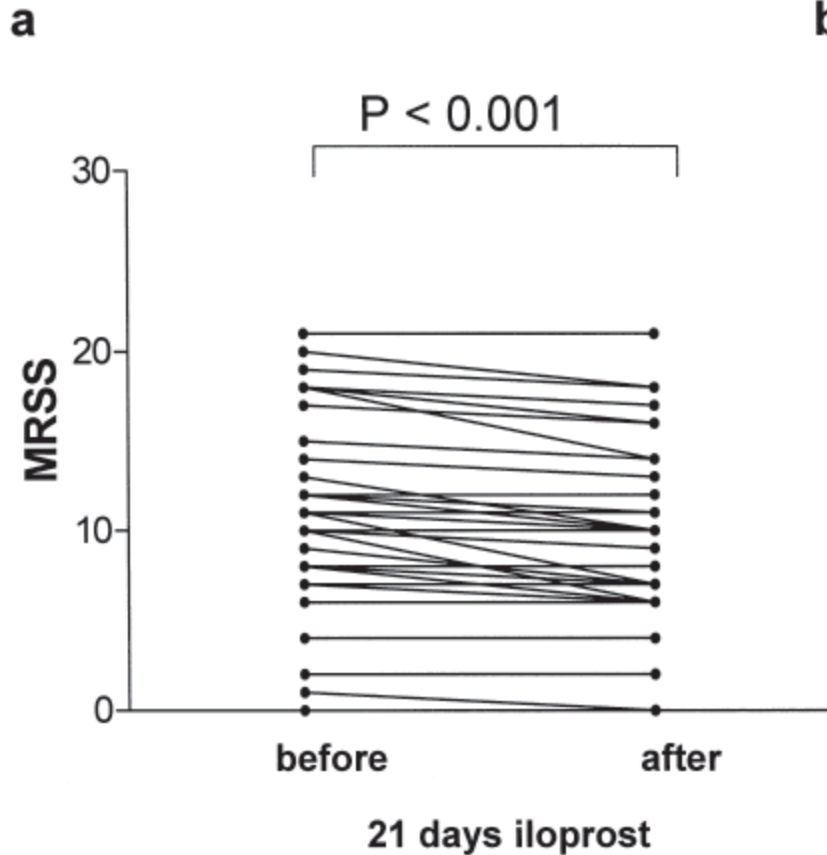
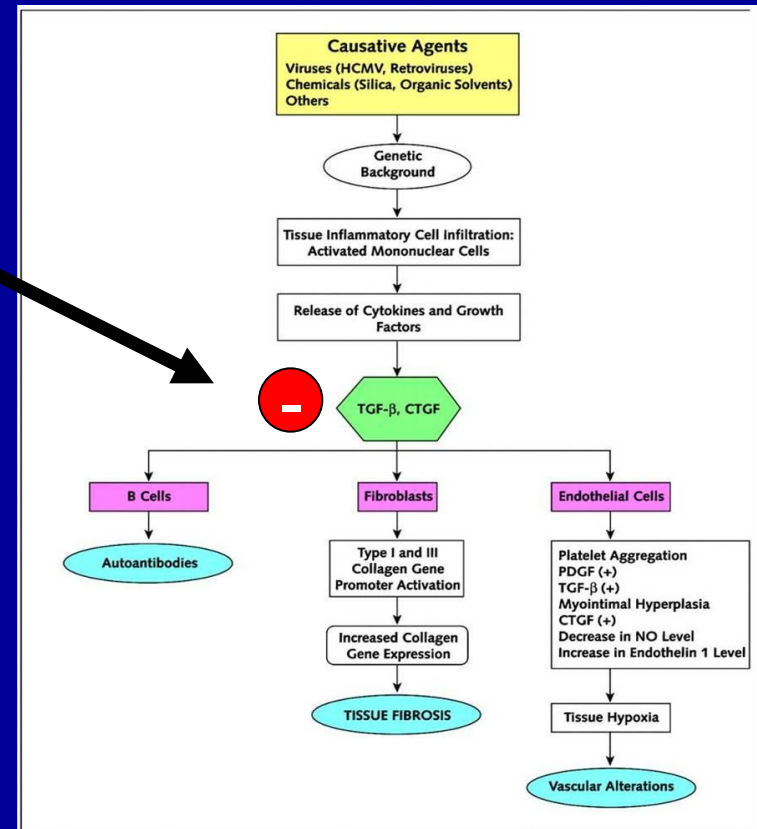


Fig. 1. - Individual scleroderma skin lesion scores before, during, and after iloprost therapy.

Score de Rodnan:



- Iloprost suppress connective tissue growth factor production in fibroblasts and in the skin of scleroderma patients



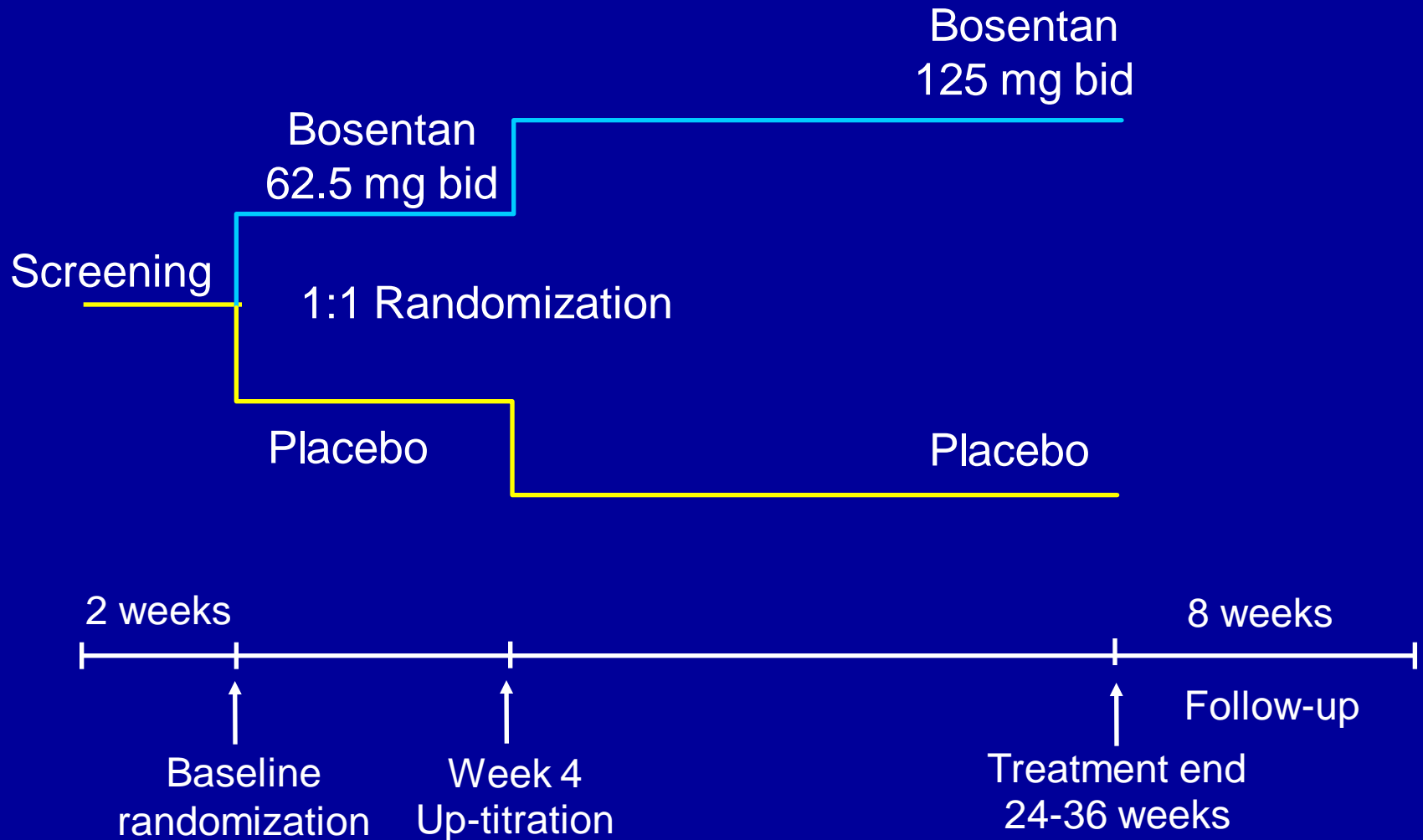
- R. STRATTON, JCI 2001; 108 (2) 241-250

Bosentan

- RAPIDS-1: 122 SS,
 - Bosentan VS placebo (2/1) ,16S
- RAPIDS-2: 188 SS,
 - Bosentan VS placebo (1/1), 24S
- Inclusion: patients avec ou sans UD, mais ayant présenté au moins 1 UD dans l'année précédente.

RAPIDS-2

Study design

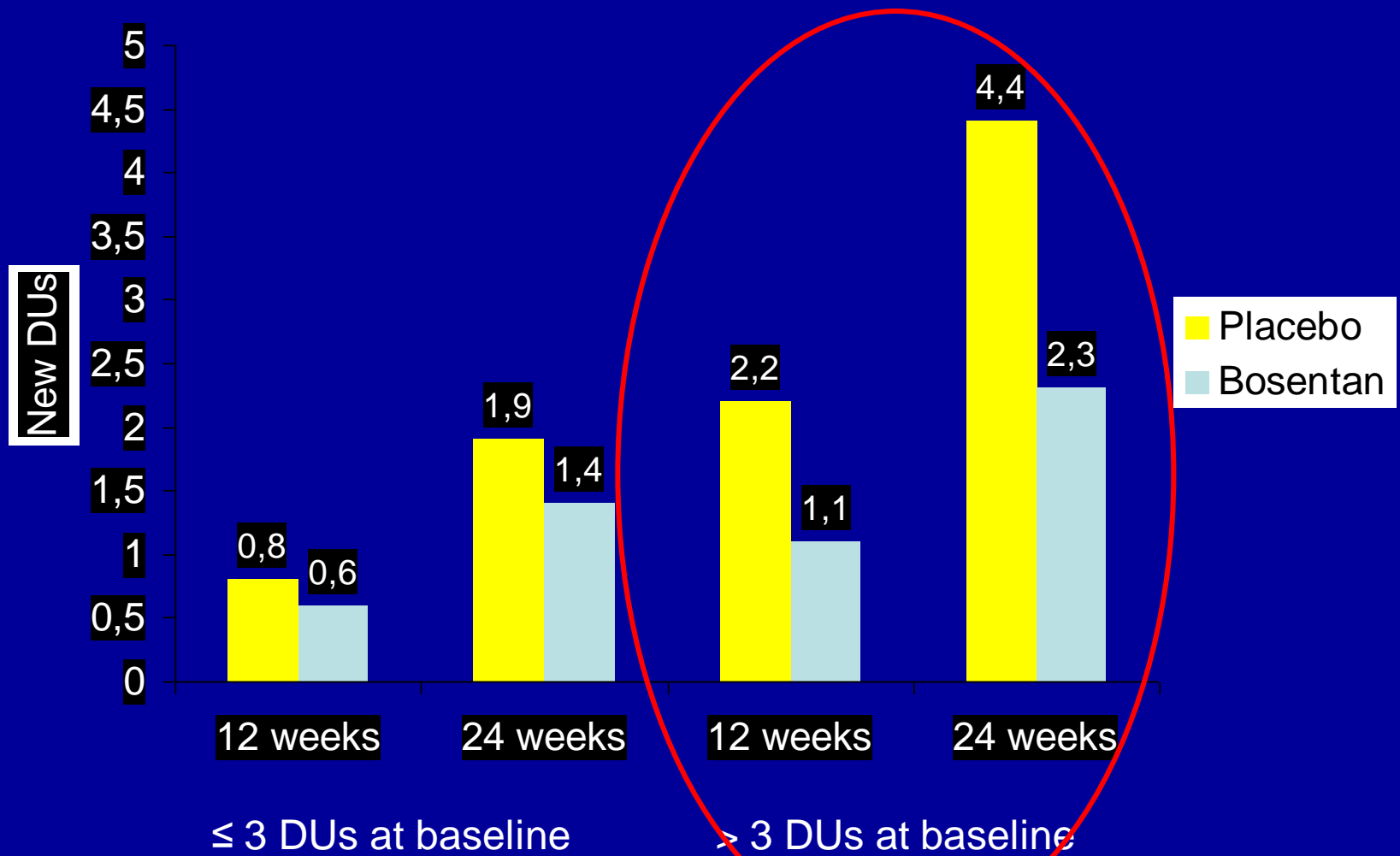


RAPIDS-1 and RAPIDS-2

- RAPIDS-1:
moins 48% de nouveaux UD à 16S
 $p = 0,008$
- RAPIDS-2:
moins 30% de nouveaux UD à 24 s
 $p = 0,035$

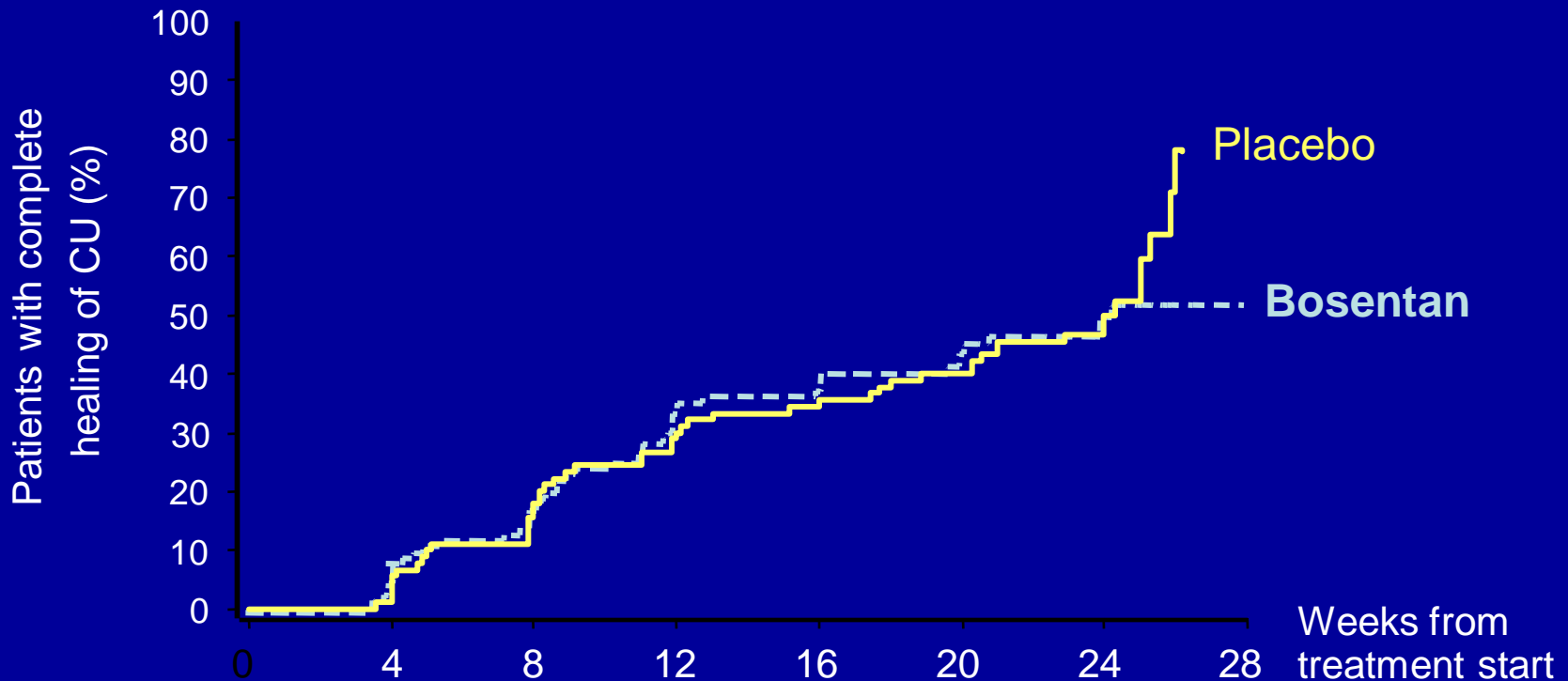
RAPIDS-2: Exploratory end-point

Occurrence of new DUs by no. at baseline



RAPIDS-2: Primary endpoint Healing of cardinal ulcer (CU)

Time to complete healing of the CU up to week 24



Conclusions

RAPIDS-1 and RAPIDS 2

- **Bosentan appears effective in reducing the occurrence of digital ulcers in patients with systemic sclerosis**
- **The effect of bosentan appears more marked in patients at risk for multiple digital ulcers**
- **Bosentan does not appear to speed healing of digital ulcers**
- **Bosentan does not improve the Raynaud phenomenon**

En pratique:

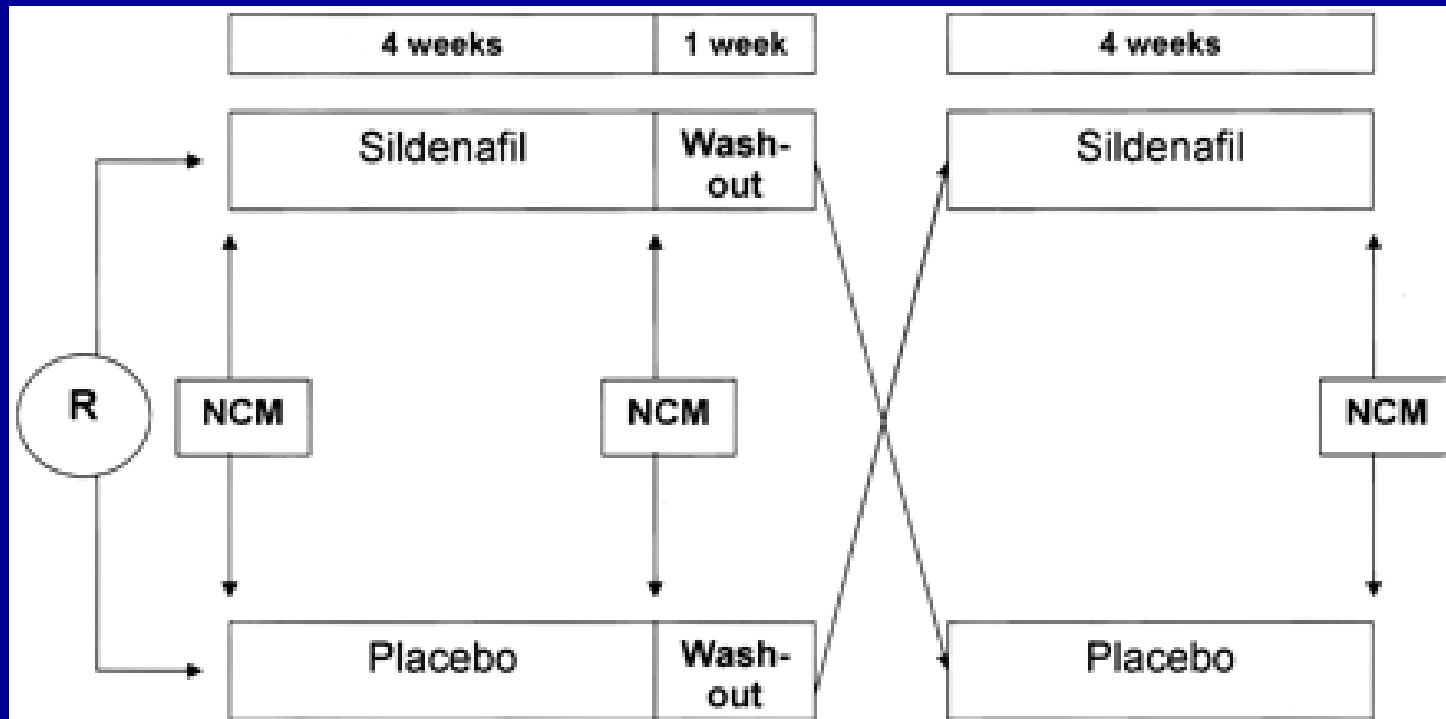
- AMM:
« Tracleer est indiqué pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodermie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs »
- 62,5 mg x 2 pendant 4S puis 125mg x 2
- TGO/P: base, avant augmentation, puis tous les mois

Inhibiteurs des phosphodiesterases de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil)

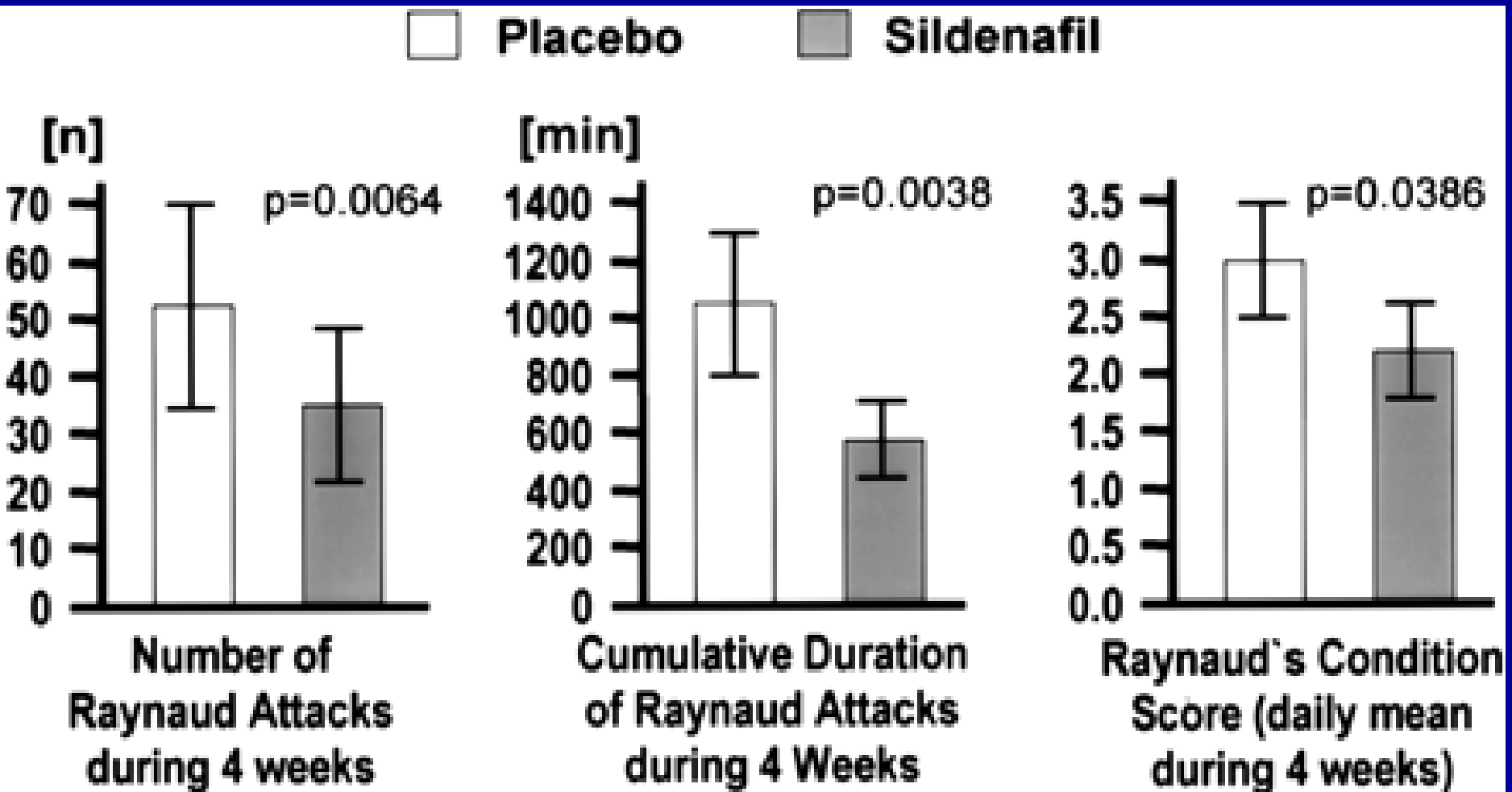
- **Sildenafil:** *Fries R. Circulation 2005;112:2980-2985*

20 patients dont 16 sclérodermies, 6 ulcérations digitales

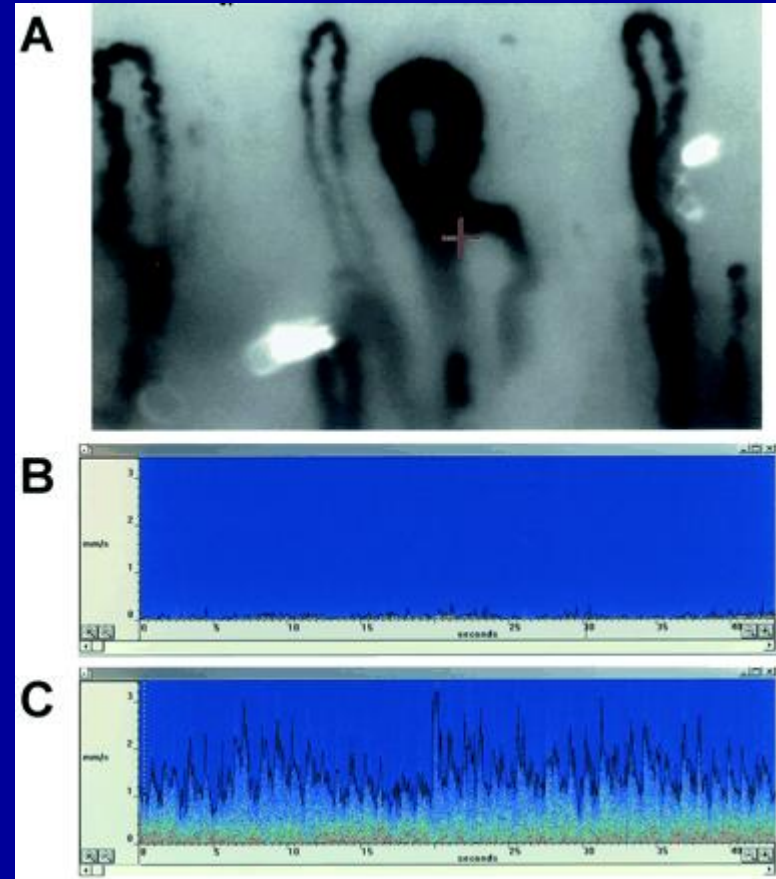
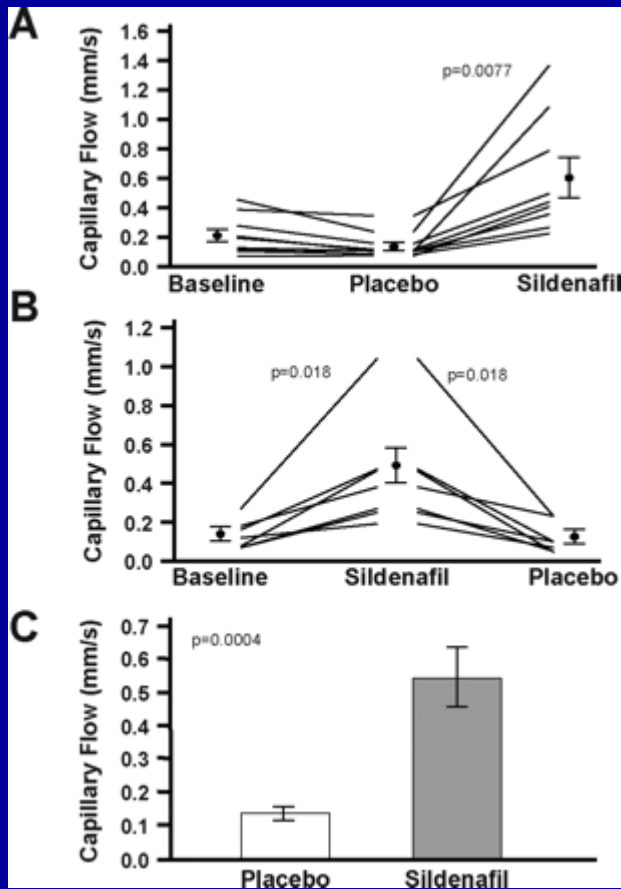
Sildenafil 50mg VS Placebo (2 sorties pour effets secondaires)



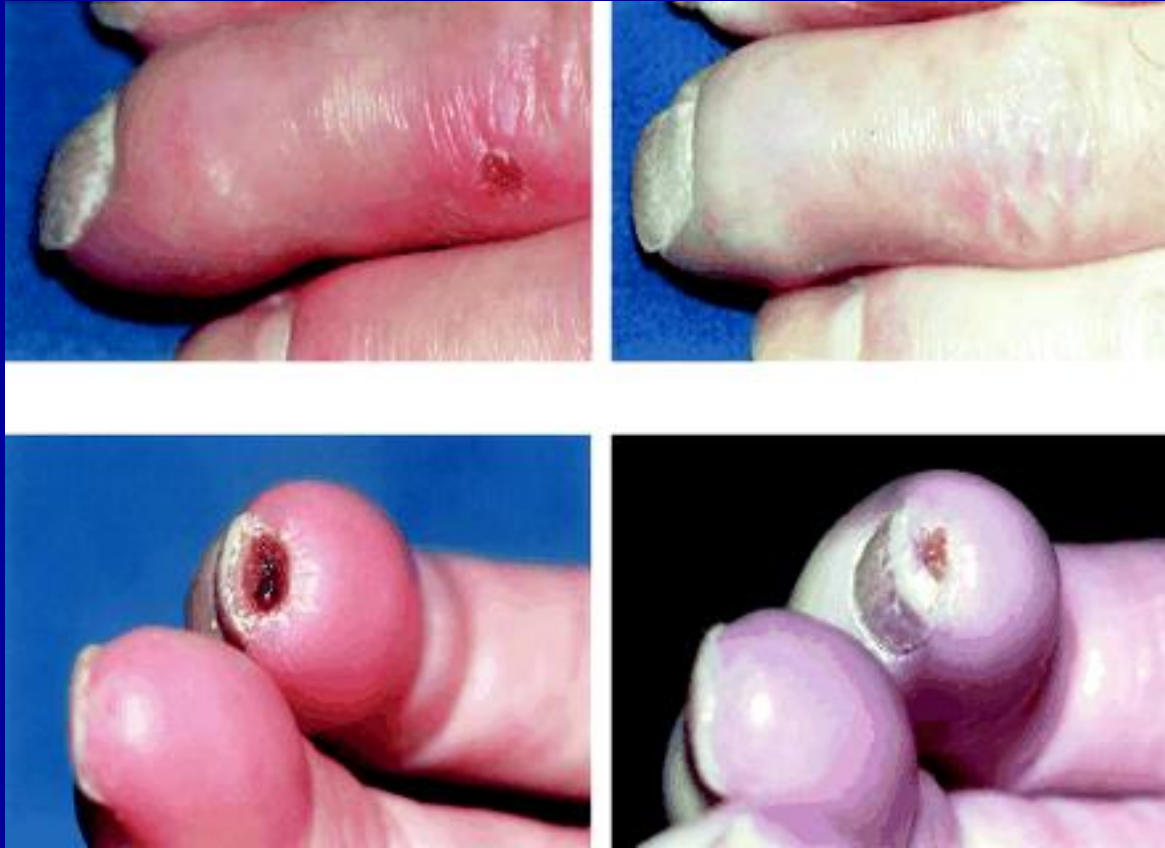
Résultats:



Laser doppler:



6 ulcérations: 4 améliorations, 2 cicatrisations



Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon:
systematic review and meta-analysis of randomised trials.

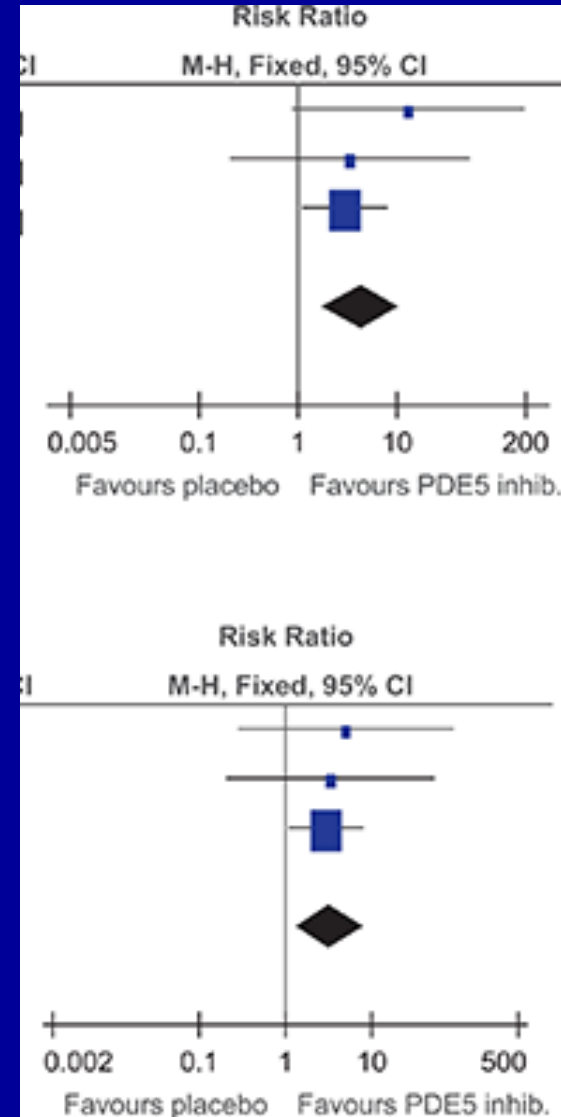
Roustit M. Ann Rheum Dis 2013;72: 1696-9

- 6 essais randomisés: 244 patients
- Résultats:
 - RCS: - 0,46 p<0,002
 - Fréquence quotidienne: - 0,49 p<0,0001
 - Durée quotidienne: - 14,6 mn p<0,0001
- Efficacité modeste analogue aux CB
- RCS cliniquement significatif: >1,4 -1,5*

* *Khanna PP. Ann Rheum Dis 2010;69 588*

Meta-Analysis of Healing and Prevention of Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: IPD5

- Nombre de patients améliorés:
 - RR: 4,29 $p = 0.002$
- Nombre de patients cicatrisés:
 - RR: 3,28 $p = 0.01$



Inhibiteurs des phosphodiésterases,

Conclusion: à confirmer

Etude SEDUCE (sildenafil) ?

Et pourquoi pas une statine?

- Rôle immunomodulateur:
 - ↘ Expression des molécules d'adhésion (MCP-1, ICAM-1, LFA-1) sur cellules endothéliales et lymphocytes
 - ↘ Expression complexes HLA II sur C.P.A.
- Rôle vasodilatateur:
 - ↗ Production de NO
 - ↘ *Production de ET1 et expression des récepteurs de L' ET1*
- Rôle antifibrosant:
 - ↘ *Expression TGF beta1 et CTGF*
 - ↘ Production de collage de type 1

Statins: Potentially Useful in Therapy of Systemic Sclerosis-related Raynaud's Phenomenon and Digital Ulcers

ANNA ABOU-RAYA, SUZAN ABOU-RAYA, and MADIIHAH HELMII

- 84 patients, SS et UD dans l'année précédente
- Atorvastatine (40mg/j) VS placebo (2 / 1) pendant 4 mois
- Critère principal: nombre de nouveaux UD
- Critères secondaires:
 - SHAQ
 - EVA pour sévérité du Raynaud et des ulcères et pour douleurs

Résultats (1):

Table 2. Change from baseline after 4 months' therapy — effect on digital ulcers (DU) and Raynaud's phenomenon (RP). Values are given as mean (SD).

Characteristic	Atorvastatin	Placebo	Δ , %	p
No. of DU				
Baseline	3.3 (1.3)	3.4 (1.2)		
4 months	2.4 (0.9)	3.0 (1.3)	-26	0.001
Mean number of new DU/patient VAS (0-10)	1.6	2.5	-36	0.003
RP severity				
Baseline	6.0 (3.3)	6.0 (3.4)		
4 months	4.9 (3.5)	5.7 (3.8)	-18	0.005
Ulcer severity				
Baseline	6.0 (3.5)	6.1 (3.2)		
4 months	4.9 (4.1)	5.7 (3.4)	-18	0.001
Ulcer pain				
Baseline	5.9 (3.0)	6.0 (3.5)		
4 months	4.7 (2.7)	5.8 (4.6)	-20	0.004
Physician global assessment				
Baseline	6.4 (4.8)	6.3 (4.7)		
4 months	5.1 (5.0)	5.9 (4.9)	-21	0.003

Rappel RAPID 2: Moins 30% de nouveaux UD à 24 S....

Résultats (2)

Table 3. Change from baseline after 4 months' therapy — effect on Scleroderma Health Assessment Questionnaire Disability Index (SHAQ-DI). Values are given as mean (SD).

Characteristic	Atorvastatin	Placebo	$\Delta, \%$	p
SHAQ-DI				
Baseline	0.99 (0.63)	0.96 (0.64)		
4 months	0.80 (0.59)	0.96 (0.51)	-20	0.001
Dressing/grooming				
Baseline	0.98 (0.79)	0.98 (0.80)		
4 months	0.80 (0.9)	1.18 (1.1)	-18	0.001
Eating				
Baseline	0.99 (0.66)	0.98 (0.67)		
4 months	0.88 (0.75)	1.12 (0.71)	-11	0.05
Hand grip				
Baseline	1.00 (0.88)	0.99 (0.87)		
4 months	0.80 (0.85)	1.11 (0.88)	-20	0.001

Δ : change at the end of study period.

Traitement des ulcérations digitales:

- Iloprost:
 - Traitement des lésions digitales ischémiques en phase aigue. Protocole de 5 jours, ou plus long, éventuellement renouvelé.
 - Intérêt probable dans la prévention des récives.
 - Effet sur la sclérodemie?
- Bosentan:
 - Traitement préventif des récives, surtout si ulcérations multiples.
 - Surveillance des transaminases
- IPD 5:
 - Intérêt dans le traitement des UD à confirmer
- Statines?



Le renouveau des prostacyclines orales?

Selexipag

Agoniste des récepteurs PG

Sympathectomie thoracique

Table 2. Previous reports on thoracoscopic sympathectomy for Raynaud's phenomenon

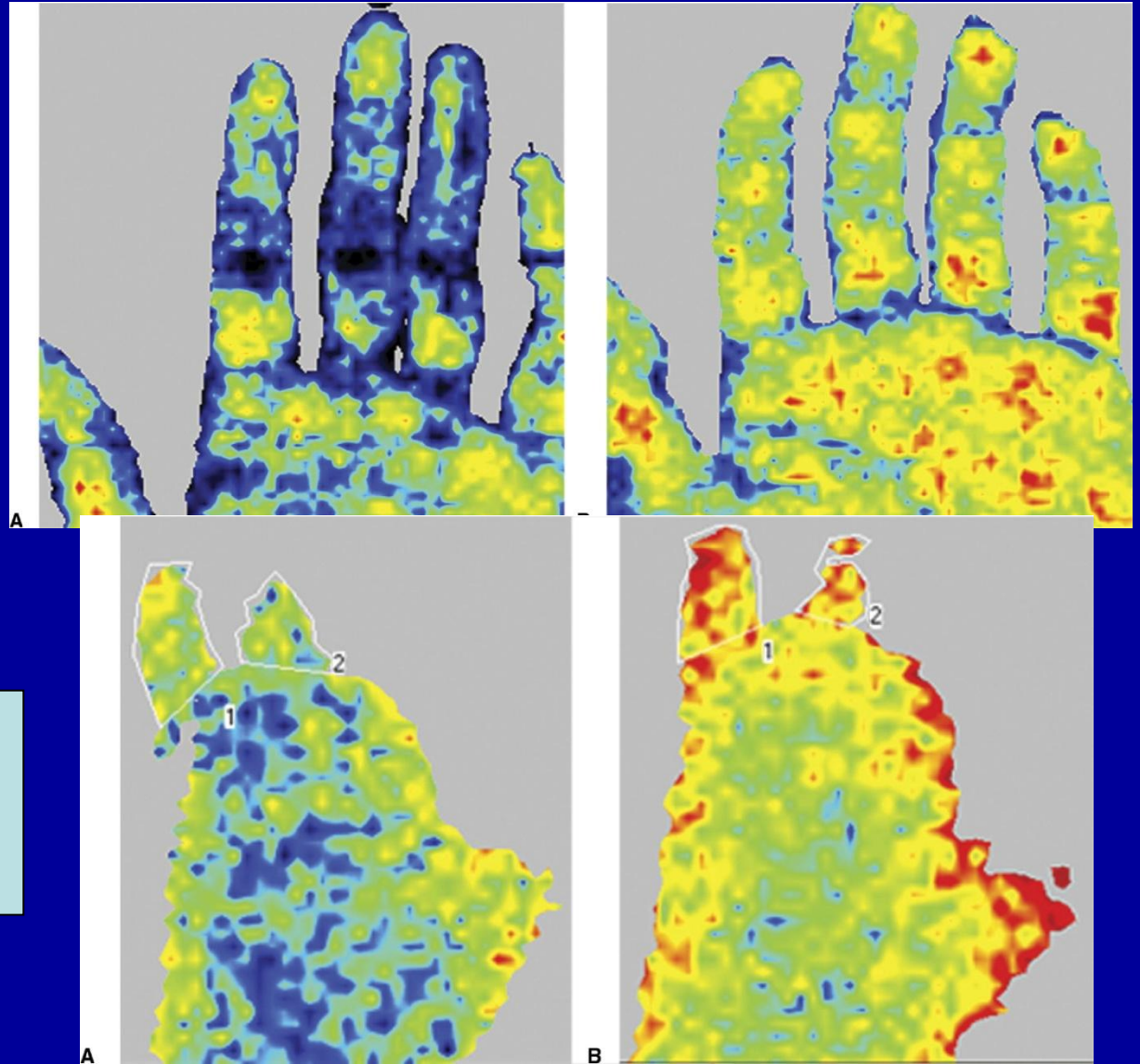
Author	Year	Patients	Extent of sympathectomy	Follow-up	Recurrence
Nicholson ¹⁴	1994	30	T2-T3	18 Months	50%
Kresna ⁸	1998	2	Not mentioned	Not mentioned	
Cartier ⁹	1999	10	T2-T3, T2-T4 and T2-T5	28 Months	40%
Heuberer <i>et al.</i> ⁷	2000	15	T2-T4	26 Months	13%
DiLorenzo <i>et al.</i> ¹¹	2000	4	T2-T5	Not mentioned	0%
Rajesh ¹³	2002	3	T2-T4	Not mentioned	Not mentioned
Matsumoto <i>et al.</i> ⁶	2002	28	T2-T4	16 Months	82%
Claes ⁵	2003	21		12 Months	100%

Une alternative à la sympathectomie artérielle digitale?



Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Raynaud's Phenomenon

Neumeister N W. (*J Hand Surg* 2010;35A:2085-92)

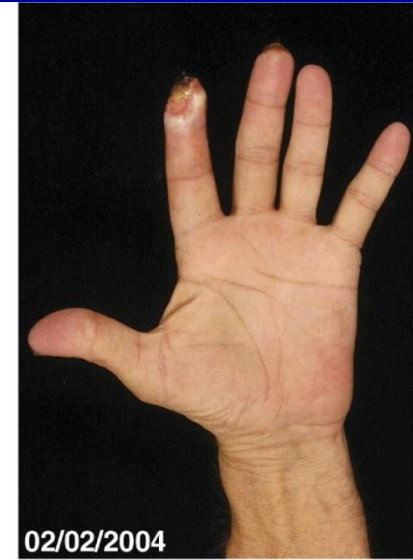


Laser doppler avant et après

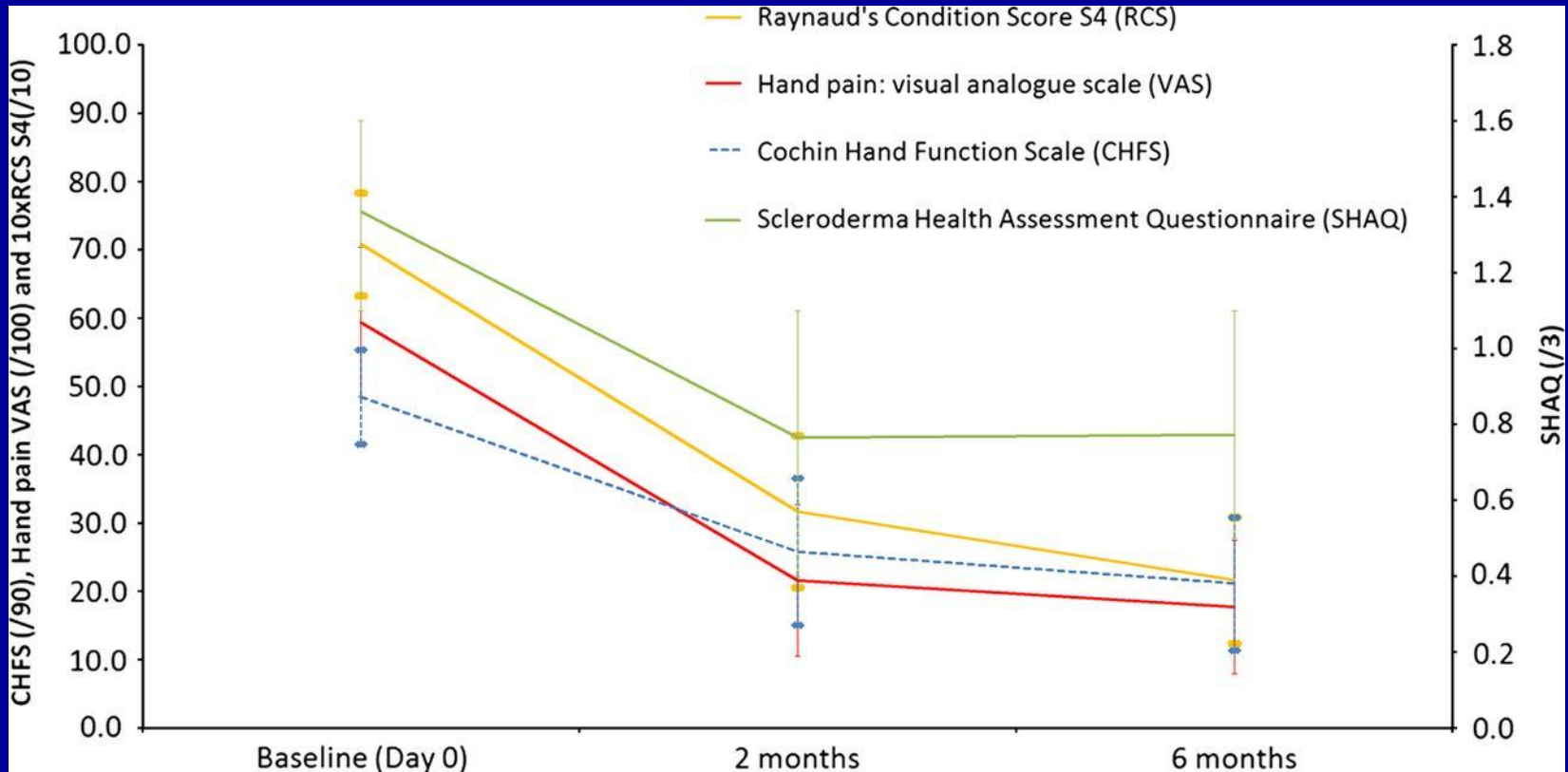
Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Raynaud's Phenomenon

Neumeister N W. (*J Hand Surg* 2010;35A:2085-92)

- 33 patients:
 - Bons résultats: 28/35
 - Cicatrisation de tous les ulcères



Six-month follow-up for patients with systemic sclerosis receiving stromal vascular fraction injection ($p < 0.05$ at M2 and M6).



Granel B et al. Ann Rheum Dis doi:10.1136/annrheumdis-2014-205681

On ne doit plus voir ceci!

