

-90<sup>e</sup> journée française de médecine, Paris, 20 mai 2016-

# TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

Christian AGARD

Médecine interne, PHU3, Centre de compétence maladies  
systémiques et auto-immunes rares, CHU Nantes.  
Inserm UMR1087, Université de Nantes.



<http://sclerodermie.net>

# TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

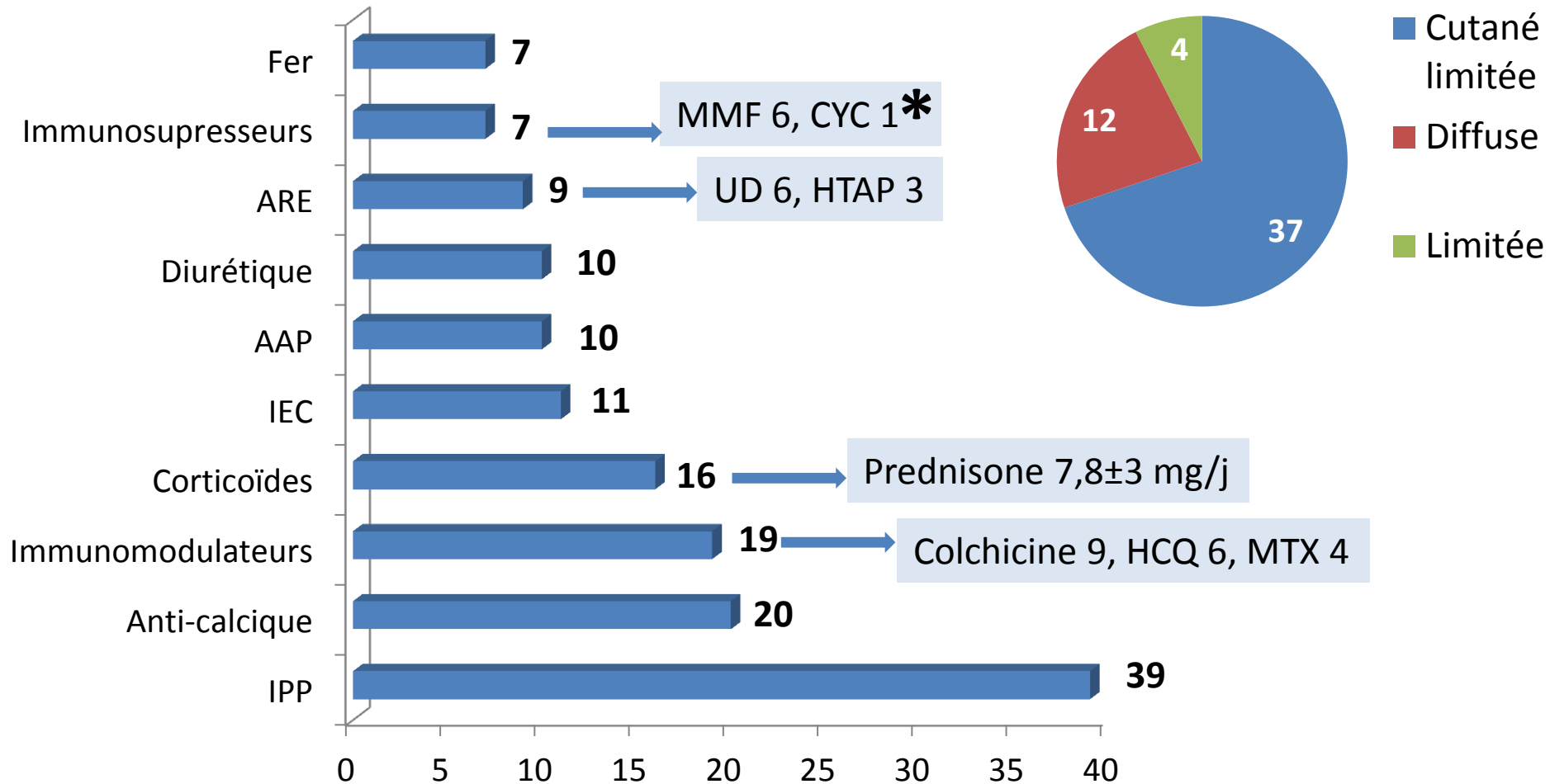
## **Introduction**

Traitement des complications

Traitement de fond

Conclusion

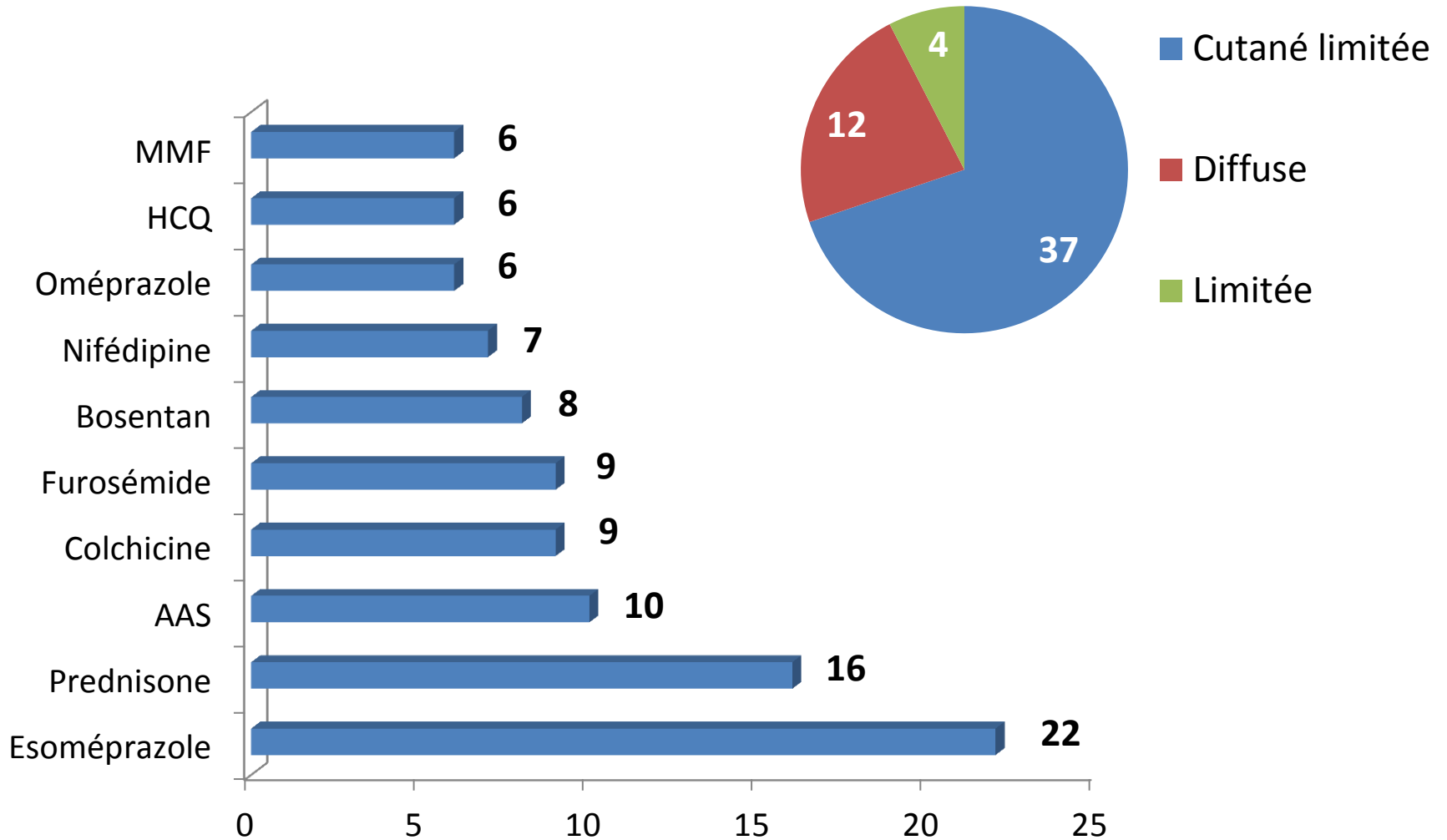
# Classes thérapeutiques prescrites en consultation



\* 7 autres patients ont reçu du CYC au préalable

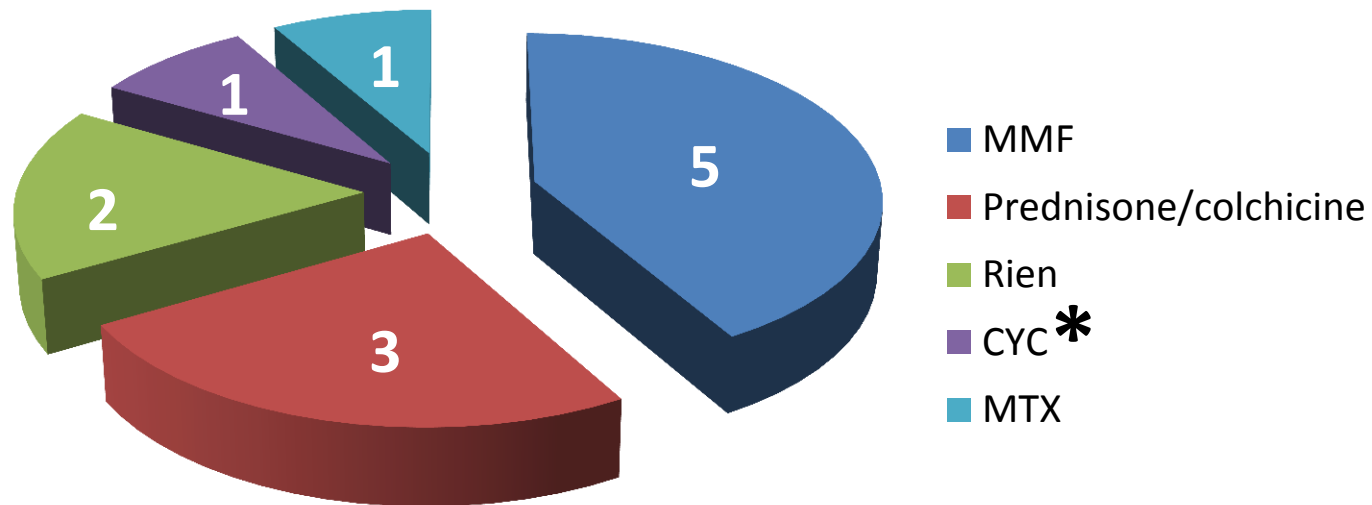
4/53 (7,5%) ne prennent aucun traitement

# Molécules prescrites en consultation



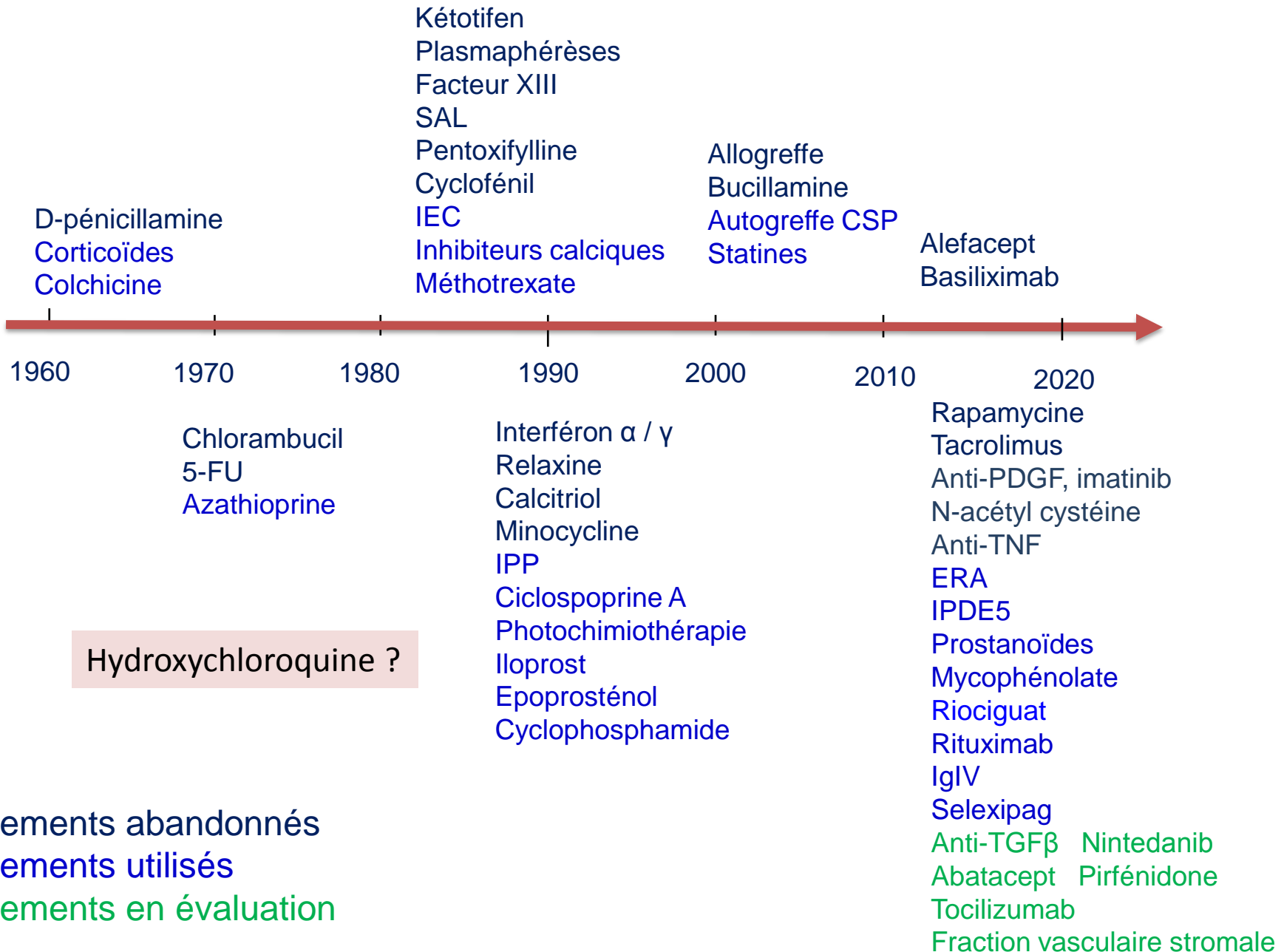
# Traitement de fond des formes diffuses

- 8 femmes, 4 hommes ; âge moyen=54,5 ans.
- Ancienneté du diagnostic : 6,7 ans.
- 8 Anti-topo-1, 1 anti-ARNpol3, 1 anti-RNP, 2 sans spécificités.



\* 5 autres patients ont reçu du CYC au préalable

# Sclérodermie systémique : traitements

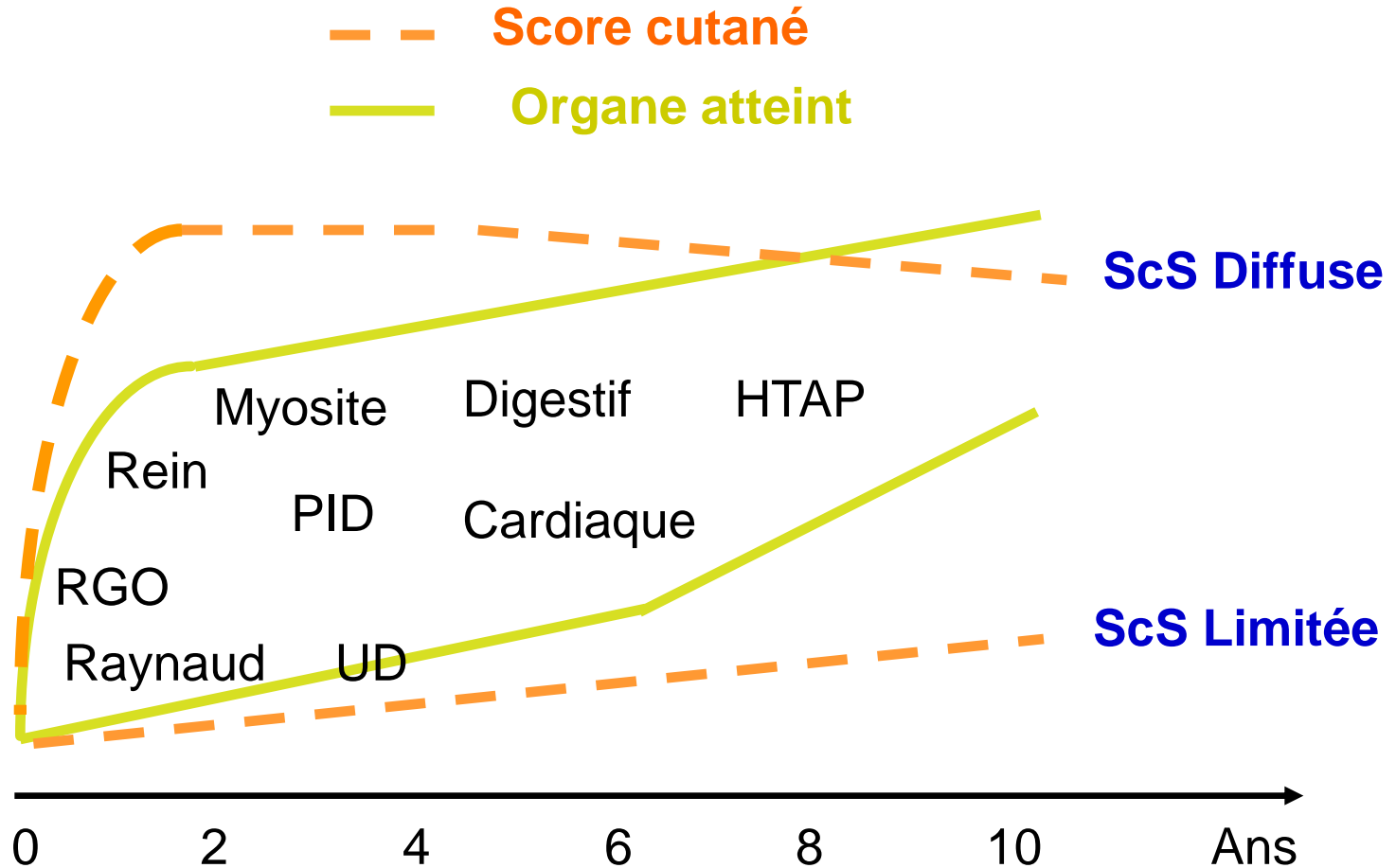


Traitements abandonnés

Traitements utilisés

Traitements en évaluation

# ScS : Histoire naturelle



# TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

Introduction

**Traitement des complications**

Traitement de fond

Conclusion




# Traitements utilisés dans la vasculopathie digitale

- **Inhibiteurs calciques +++ (nifédipine)**
- **Prostacycline : iloprost IV (ttt curatif des UD)**
- **Bosentan (ttt préventif des UD)**
- Alpha-bloquants (prazosine), Naftidrofuryl, ARA-II Losartan
- IPDE5 : sildénafil ?
- Fluoxétine ?
- Statines ?
- Macromolécules ??
- Selexipag ??



# Atteinte articulaire et musculaire

- AINS
- Corticoïdes 
- Colchicine (+ effets sur la fibrose cutanée?)
- Hydroxychloroquine
- Méthotrexate
- Anti-TNF (si PR associée)

+ Arthrodèses, infiltrations, rééducation

# Atteinte digestive

- **IPP, souvent à fortes doses**
  - Dompéridone
  - Alginate
  - Anti-H2
  - Erythromycine
  - Octréotide
  - Antibiothérapie (pullulation)
- + Rééducation périnéale, cure de prolapsus...

# Atteinte cardiaque

- Inhibiteurs calciques : nifédipine, nicardipine, amlodipine
- IEC
- Diurétiques

+ Pace maker

# Pneumopathie infiltrante diffuse

- Corticoïdes, prednisone  $\leq 15\text{mg/j}$
- Cyclophosphamide iv, po
- Mycophénolate mofétil
- Azathioprine

+ O<sub>2</sub>, vaccins (grippe/pneumocoque), réhabilitation, greffe

# Traitement de l'HTAP

**Réhabilitation IA**  
 Soutien psycho-social IC  
 Eviter grossesse et efforts IC  
 Vaccin grippe/pneumocoque IC

**Centre expert IC**  
**Test au NO**  
 HTAPid IC, APAH IIbC

**Anticoagulants oraux :**  
 HTAPid, héréditaire, anorexigènes IIaC  
 AHTAP IIbC  
 Diurétiques, oxygène IC, Digoxine IIbC

**POSITIF\***

**NEGATIF**

Inhibiteurs calciques fortes doses

Persistance de la réponse\*

Oui Non

Poursuite Inhibiteurs calciques

Recommandation Évidence	Classe II	Classe III	Classe IV
<b>I-A ou -B</b>	ambrisentan, bosentan, macitentan, riociguat, sildénafil, tadalafil	ambrisentan, bosentan époprosténol IV, iloprost inhalé, macitentan, riociguat, sildénafil, tadalafil, tréprostinil SC et inhalé	époprosténol IV
<b>IIa-C</b>		iloprost IV tréprostinil IV	ambrisentan, bosentan, iloprost inhalé et IV, macitentan, riociguat, sildénafil, tadalafil, tréprostinil SC, IV, inhalé
<b>IIb-B</b> <b>IIb-C</b>		Béraprost Traitement combiné initial	Traitement combiné initial

Réponse clinique inadéquate

Combinaison séquentielle de traitement I-A

Septostomie atriale IIa-C

Transplantation Pulmonaire ? I-C

\*Exceptionnel ScS

# TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

Introduction

Traitement des complications

**Traitement de fond**

Conclusion

## Review

# Is immunosuppressive therapy the anchor treatment to achieve remission in systemic sclerosis?

Susanna Cappelli<sup>1</sup>, Silvia Bellando-Randone<sup>1</sup>, Serena Guiducci<sup>1</sup> and Marco Matucci-Cerinic<sup>1</sup>

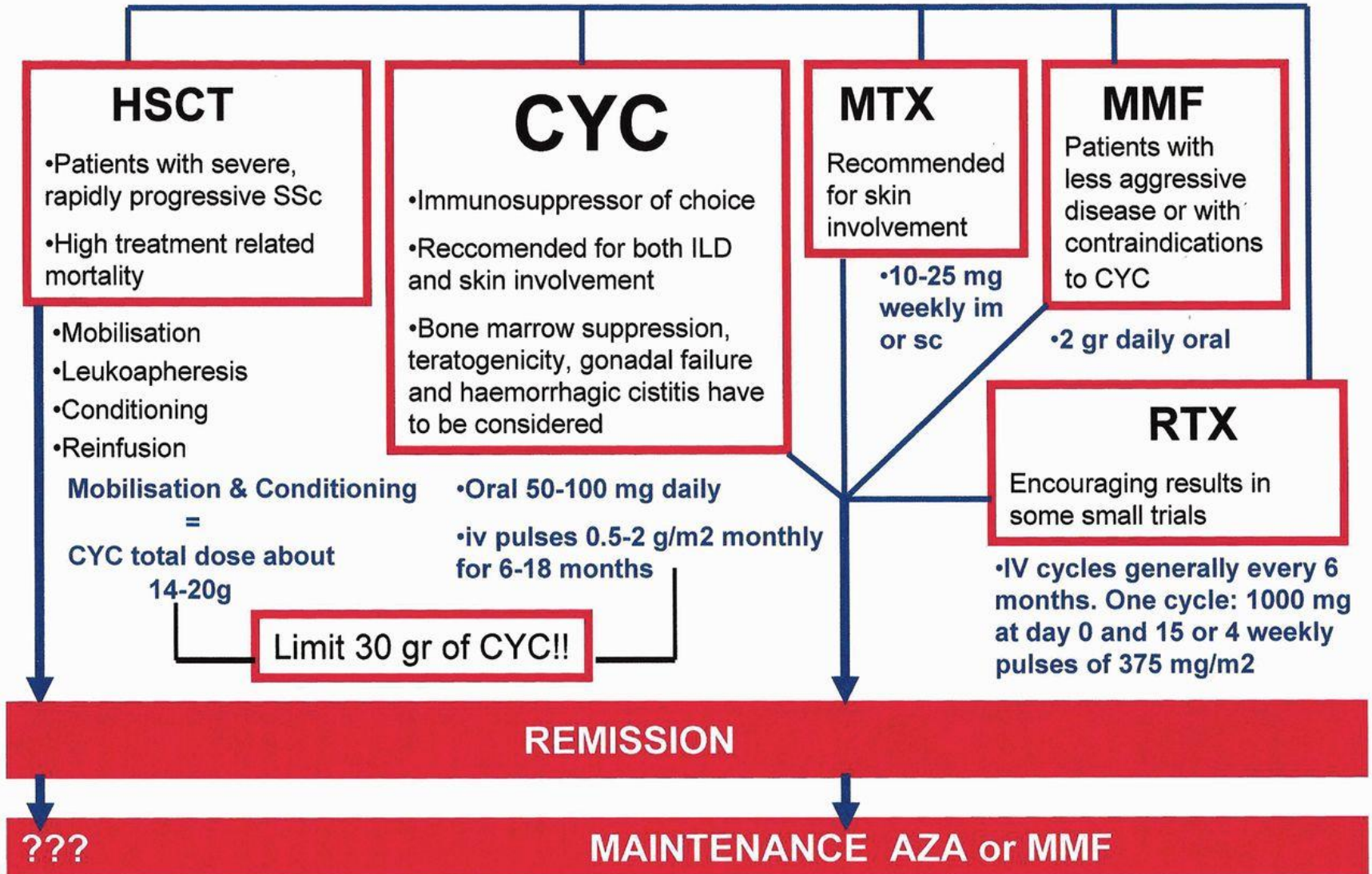
## Abstract

Since activation of the immune system and a perivascular infiltrate of inflammatory cells are key features of SSc, immunosuppression has long been considered to be an anchor treatment. Non-selective immunosuppression remains central to the treatment of interstitial lung disease (ILD) and skin involvement, with CYC most widely used to obtain remission. The use of MTX as a first-line agent may be considered in the presence of skin involvement without ILD. More recently, MMF has shown encouraging results in observational studies, but still needs more formal evaluation to verify if it can be considered an alternative drug to CYC or a maintenance agent such as AZA. Rituximab has provided promising results in small open-label studies and other novel therapies targeting specific molecular and cellular targets are under evaluation. Patients with rapidly progressing diffuse cutaneous SSc should be evaluated for haematopoietic stem cell transplantation.

**Key words:** systemic sclerosis, cyclophosphamide, methotrexate, mycophenolate mofetil, azathioprine, rituximab, hematopoietic stem cell transplantation.



# IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY



# PRESS

## Prospective Registry of Early Systemic Sclerosis

- CYC iv 500mg/m<sup>2</sup> puis 750mg/m<sup>2</sup> ou plus.
- CYC po jusqu'à 2mg/kg/j.
- MTX 15-25 mg/semaine, po ou sc.
- MMF 2000-3000 mg en 2 prises.
- AZA jusqu'à 2-3 mg/kg/j, mais pas si PID.
- IgIV 2g/kg sur 2-5j.

# Cyclophosphamide

- Immuno-suppresseur proposé pour :
  - L'atteinte cutanée évolutive (formes diffuses).
  - La PID évolutive.
  - L'atteinte myocardique.
  
- Modalités : IV toutes les 4 semaines, 12 perfusions

	Créatinine $\leq 300\mu\text{mol/L}$ DFG $\geq 25$ mL/min	Créatinine $> 300\mu\text{mol/L}$ DFG $< 25$ mL/min
$\leq 65$ ans	700 mg/m <sup>2</sup>	600 mg/m <sup>2</sup>
$> 65$ ans	600 mg/m <sup>2</sup>	500 mg/m <sup>2</sup>

ORIGINAL ARTICLE

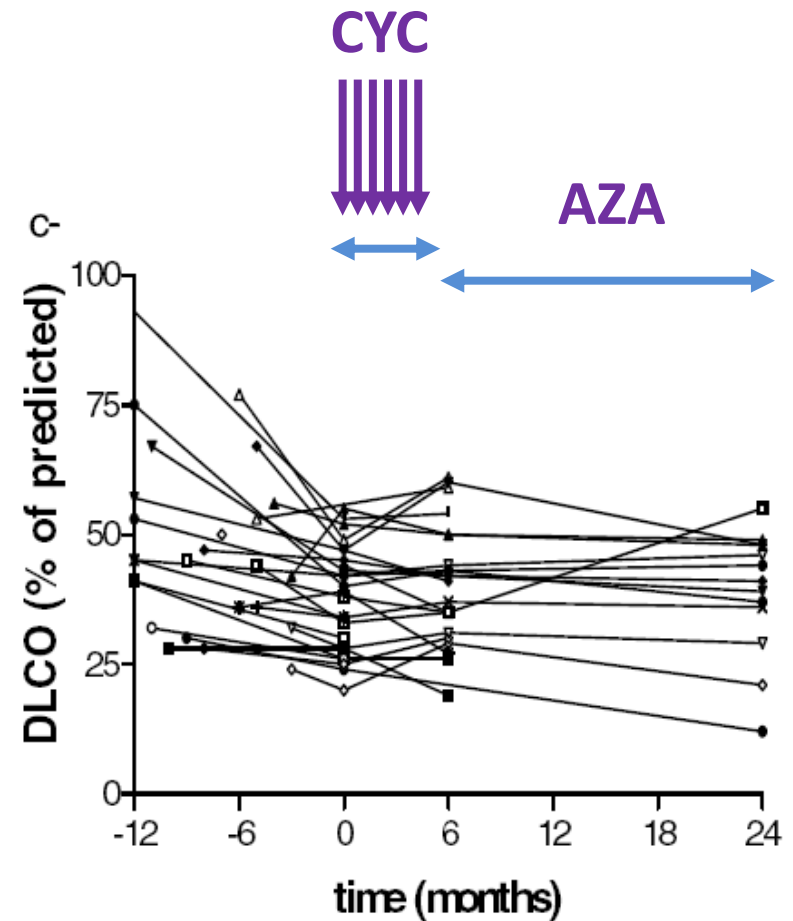
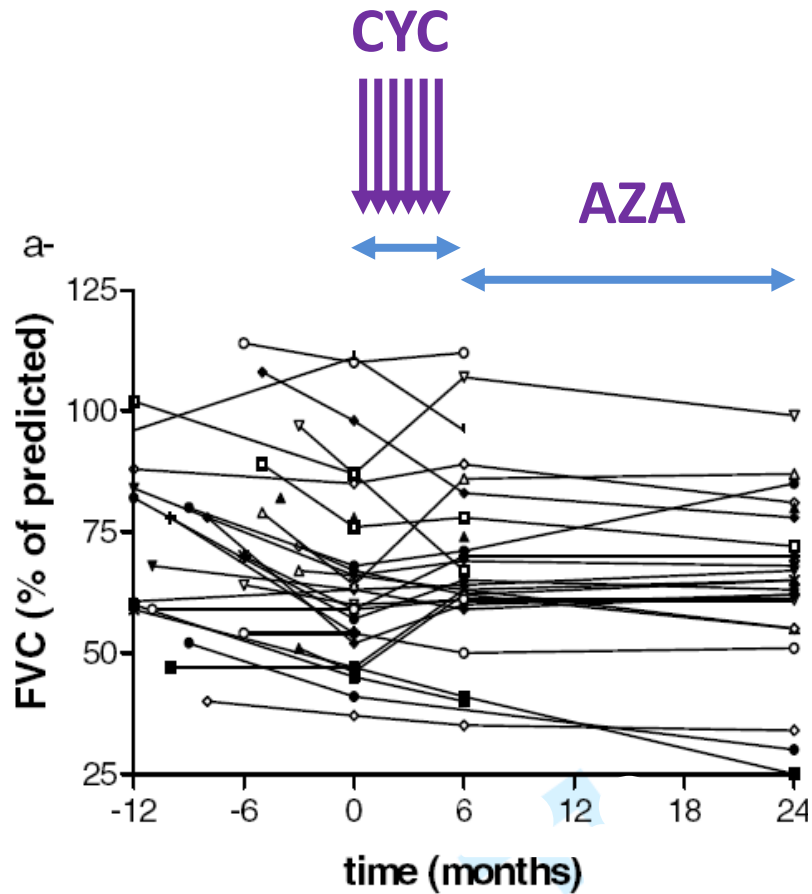
## Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease

Donald P. Tashkin, M.D., Robert Elashoff, Ph.D., Philip J. Clements, M.D., M.P.H.,  
Jonathan Goldin, M.D., Ph.D., Michael D. Roth, M.D., Daniel E. Furst, M.D.,  
Edgar Arriola, Pharm.D., Richard Silver, M.D., Charlie Strange, M.D.,  
Marcy Bolster, M.D., James R. Seibold, M.D., David J. Riley, M.D., Vivien M. Hsu, M.D.,  
John Varga, M.D., Dean E. Schraufnagel, M.D., Arthur Theodore, M.D.,  
Robert Simms, M.D., Robert Wise, M.D., Fredrick Wigley, M.D., Barbara White, M.D.,  
Virginia Steen, M.D., Charles Read, M.D., Maureen Mayes, M.D., Ed Parsley, D.O.,  
Kamal Mubarak, M.D., M. Kari Connolly, M.D., Jeffrey Golden, M.D.,  
Mitchell Oلمان, M.D., Barri Fessler, M.D., Naomi Rothfield, M.D.,  
and Mark Metersky, M.D., for the Scleroderma Lung Study Research Group\*

### **En faveur du Cyclophosphamide :**

- **CVF à M12 : -2,53%,  $p < 0,03$**
- **Peau : -5,3 vs -1,7,  $p = 0,008$**

# Le cyclophosphamide dans la PID-ScS en France



**Répondeurs : 70% à 6 mois, 50% à 24 mois**

# Protocole SCLEROCYC

CYC 600-700 mg/m<sup>2</sup> versus Placébo  
toutes les 4 semaines, 12 perfusions

- Depuis janvier 2013 (25 patients inclus au 22 mai 2015).
- Etude phase 3, multicentrique, 65 centres.
- n=84 avec PID évolutive.
- Prednisone 15mg/j dans chaque groupe.
- Objectif principal :  
Augmentation de la proportion des patients améliorés ou stabilisés sur la CVF à 12 mois de 15 % dans le bras placebo + prednisone à 50 % dans le bras CYC + prednisone.

## Original Investigation

# Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Intravenous Pulse Cyclophosphamide in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis

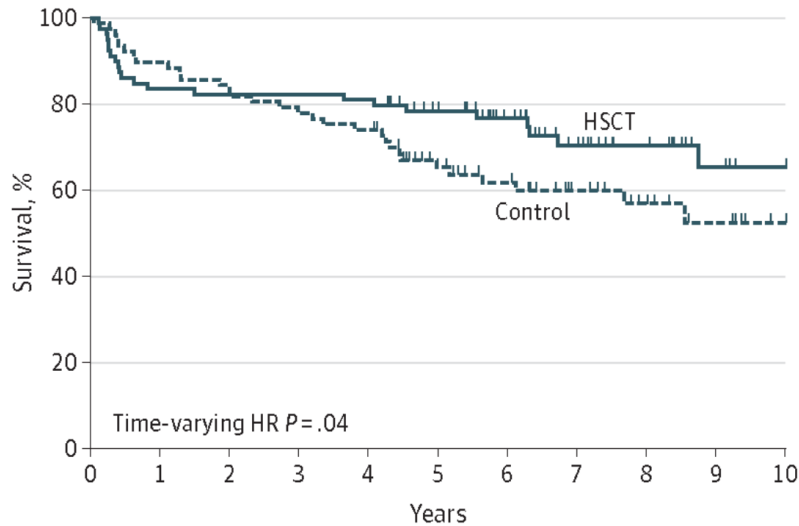
## A Randomized Clinical Trial

Jacob M. van Laar, MD, PhD; Dominique Farge, MD, PhD; Jacob K. Sont, PhD; Kamran Naraghi, MD; Zora Marjanovic, MD; Jérôme Larghero, PharmD, PhD; Annemie J. Schuerwegh, MD, PhD; Erik W. A. Marijt, MD, PhD; Madelon C. Vonk, MD, PhD; Anton V. Schattenberg, MD, PhD; Marco Matucci-Cerinic, MD, PhD; Alexandre E. Voskuyl, MD, PhD; Arjan A. van de Loosdrecht, MD, PhD; Thomas Daikeler, MD; Ina Kötter, MD, PhD; Marc Schmalzing, MD; Thierry Martin, MD, PhD; Bruno Lioure, MD; Stefan M. Weiner, MD; Alexander Kreuter, MD; Christophe Deligny, MD; Jean-Marc Durand, MD, PhD; Paul Emery, MD; Klaus P. Machold, MD; Françoise Sarrot-Reynauld, MD, PhD; Klaus Warnatz, MD; Daniel F. P. Adoue, MD; Joël Constans, MD; Hans-Peter Tony, MD; Nicoletta Del Papa, MD, PhD; Athanasios Fassas, MD; Andrea Himsel, MD; David Launay, MD, PhD; Andrea Lo Monaco, MD, PhD; Pierre Philippe, MD; Isabelle Quéré, MD, PhD; Éric Rich, MD; Rene Westhovens, MD, PhD; Bridget Griffiths, MD; Riccardo Saccardi, MD; Frank H. van den Hoogen, MD, PhD; Willem E. Fibbe, MD, PhD; Gérard Socié, MD, PhD; Alois Gratwohl, MD; Alan Tyndall, MD; for the EBMT/EULAR Scleroderma Study Group

**Groupe contrôle (n=77) : CYC 750 mg/m<sup>2</sup>, 12 perfusions**

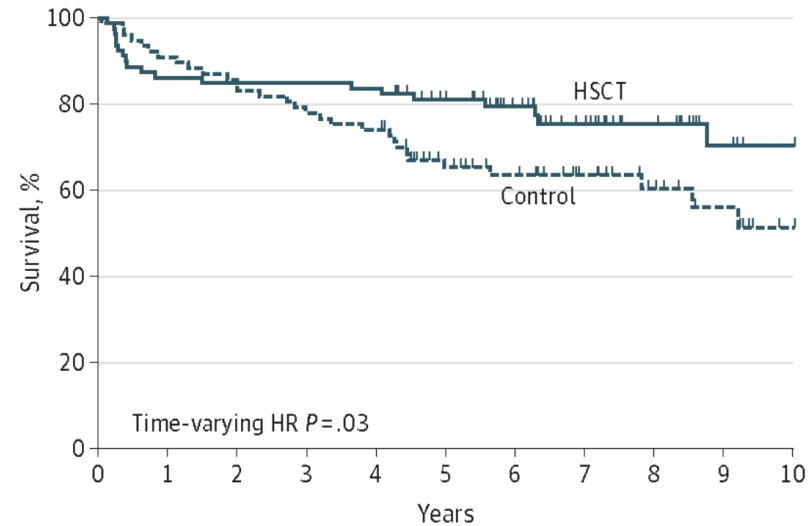
# Cyclophosphamide dans la ScS diffuse

**A** Event-free survival



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
HSCT	79	66	65	65	64	53	41	29	21	13	10
Control	77	69	63	60	57	40	33	23	17	11	6

**B** Overall survival



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
HSCT	79	68	67	67	66	55	43	32	23	14	11
Control	77	70	64	60	57	40	34	25	18	12	6

## Effets du CYC à 2 ans :

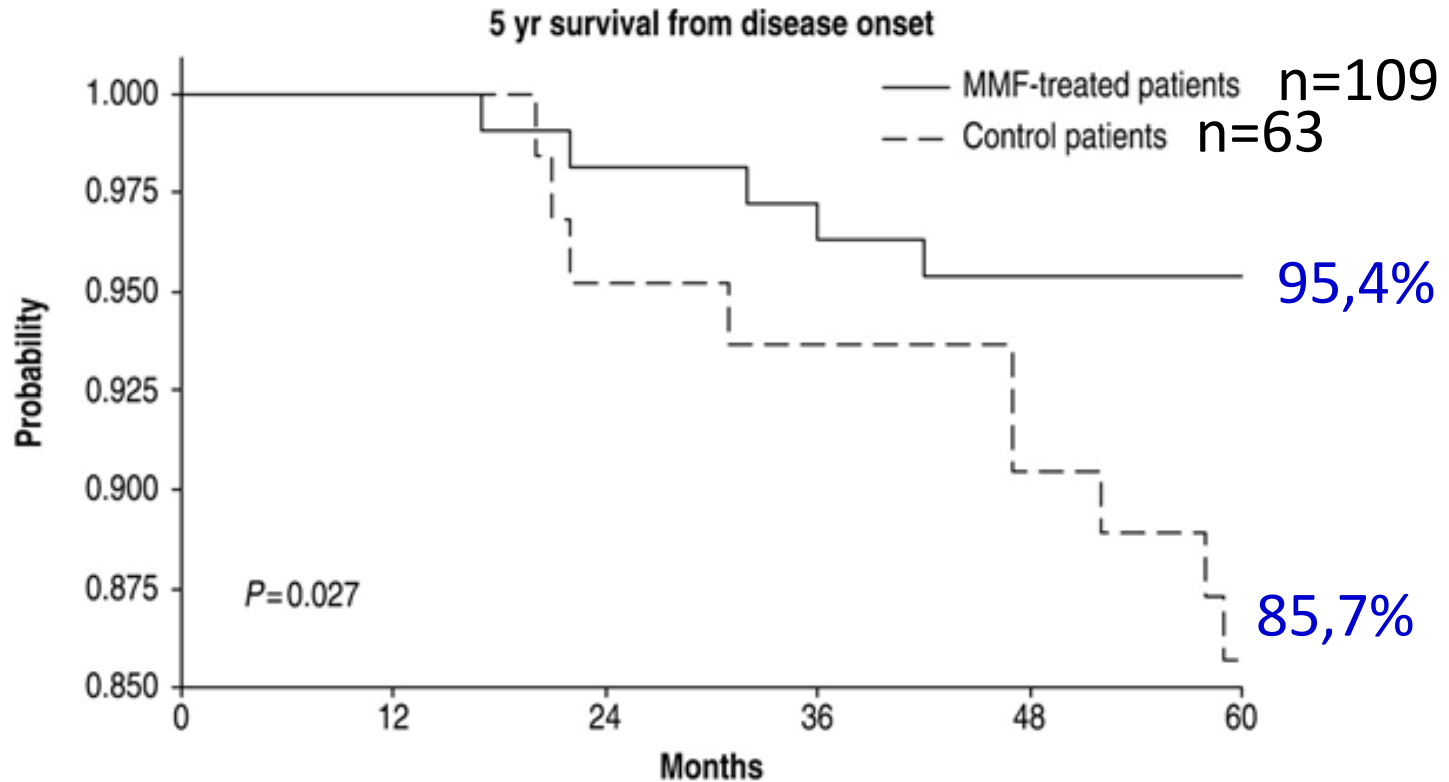
- mRSS : -8,8 (vs -19,9)
- CVF : -2,8% (vs +6,3)
- CPT : -1,3% (vs +5,1)
- DLCOc : -4,1% (vs -4,7)



# Mycophénolate mofétyl

- Inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase, et donc de la synthèse *de novo* des nucléotides, effet cytostatique marqué sur les lymphocytes.
- Posologie : 2-3 g/j.
- Proposé pour traiter :
  - La ScS diffuse récente.
  - La Pneumopathie interstitielle diffuse de la ScS (SLS II).

# Etude rétrospective MMF vs contrôles historiques



- 1,5 à 2g/j, pendant 1 à 5 ans.
- Indication : atteinte cutanée sévère ou PID évolutive.
- Bonne tolérance (12% EI).
- PID *de novo* : 12% vs 19% (p=0,037).
- Pas de différence sur le mRSS et la CVF.

Author	Design	Controls	n	Age mean/ median (years)	Disease duration mean/ median (years)	Female n(%)	Diffuse n(%)	SCL70 n(%)	ACA n(%)	Other
Stratton et al.[19]	P	No	13	NA/52	NA/0.75	10 (77)	13(100)	2(15)	0	U1 RNP 2(15) U3 RNP 1(8) RNA PIII 2(15)
Vanthuyne et al.[25]	P	No	16	47/NA	0.8/NA	12 (75)	13(81)	NA	NA	NA
Nihtyanova et al.[27]	R	Yes	109	NA/NA	NA	90(83)	101(93)	35(32.1)	2(1.8)	U3 RNP 5(4.6) RNA PIII 26 (23.9)
Le et al.[31]	R	Yes	98	48.4/NA	1.83/NA	81 (83)	98(100)	24(24)	2(2)	NA
Mendoza et al.[20]	P	No	25	48.6/NA	14.1/NA	NA	25(100)	9(36)	0	NA
Cuomo et al.[36]	C	No	1	63/NA	7/NA	1 (100)	1(100)	NA	NA	NA
Saketkoo et al.[37]	C	No	4	50.5/55.5	6.25/6	4 (100)	NA	NA	NA	NA
Zamora et al.[28]	R	No	17	50.8/NA	NA/2	10 (59)	15(88)	NA	NA	NA
Gerbino et al.[26]	R	No	13	NA/52	NA/5	8 (62)	9(69)	4(31)	Na	NA
Derk et al.[21]	P	No	15	50/NA	1.1/NA	10 (66.7)	15(100)	6(40)	0	NA
Koutroumpas et al.[29]	R	No	10	59.7/NA	7.7/NA	8 (80)	10(100)	10(100)	0	NA
Simeón-Aznar et al.[22]	P	No	14	NA/54.4	NA/6.5	13 (93)	8(57)	8(57)	1(7)	NA
Liossis et al.[24]	P	No	6	46/NA	3.4/NA	4 (66.7)	6(100)	6(100)	0	NA
Plastiras et al.[33]	C	Yes	7	58/NA	NA	6 (86)	NA	Na	Na	NA
Busquets et al.[34]	C	No	1	NA/39	NA/0.67	NA	1(100)	NA	NA	NA
Bandelier et al.[39]	C	No	1	63/NA	4/NA	1 (100)	1(100)	NA	NA	NA
Bérezné et al.[30]	R	No	5	NA/NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gonzalez-Nieto et al.[43]	C	No	5	NA/NA	NA	NA	NA	NA	Na	NA
Gulamhusein et al.[38]	C	No	2	52/NA	NA	1 (50)	2(100)	Na	Na	NA
Herrick et al.[23]										
Protocol 1	P	Yes	29	NA/55.1	NA	18 (62)	29(100)	8(33)	NA	RNA PIII 1(8)
Protocol 2	P	Yes	25	NA/52.7	NA	20 (80)	25(100)	5(20)	NA	RNA PIII 1(4)
Protocol 3	P	Yes	61		NA	44(72)	61(100)	14(24)	NA	RNA PIII 9(22)
Panopoulos et al.[32]	CC	Yes	26	48/NA	5.8	24 (92)	18 (69)	19 (73)	NA	NA

P: Prospective, R: Retrospective, C: Case report/series, CC Case-control, ACA: Anti-centromere antibody, RNA PIII: RNA polymerase III, CAU: Caucasians, AA: African American, CAR: Caribbean, NA: Not availal

Author	Design	Controls	n	Age mean/ median (years)	Disease duration mean/ median (years)	Female n(%)	Diffuse n(%)	SCL70 n(%)	ACA n(%)	Other
Stratton et al.[19]	P	No	13	NA/52	NA/0.75	10 (77)	13(100)	2(15)	0	U1 RNP 2(15) U3 RNP 1(8) RNA PIII 2(15)
Vanthuyne et al.[25]	P	No	16	47/NA	0.8/NA	12 (75)	13(81)	NA	NA	NA
Nihtyanova et al.[27]	R	Yes	109	NA/NA	NA	90(83)	101(93)	35(32.1)	2(1.8)	U3 RNP 5(4.6) RNA PIII 26 (23.9)
Le et al.[31]	F								2(2)	NA
Mendoza et al.[20]	F								0	NA
Cuomo et al.[36]	C								NA	NA
Saketkoo et al.[37]	C								NA	NA
Zamora et al.[28]	F								NA	NA
Gerbino et al.[26]	F								Na	NA
Derk et al.[21]	F								0	NA
Koutroumpas et al.[29]	F								0	NA
Simeón-Aznar et al.[22]	F								1(7)	NA
Liossis et al.[24]	F								0	NA
Plastiras et al.[33]	C								Na	NA
Busquets et al.[34]	C								NA	NA
Bandeller et al.[39]	C	No	1	63/NA	4/NA	1 (100)	1(100)	NA	NA	NA
Bérezné et al.[30]	R	No	5	NA/NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gonzalez-Nieto et al.[43]	C	No	5	NA/NA	NA	NA	NA	NA	Na	NA
Gulamhusein et al.[38]	C	No	2	52/NA	NA	1 (50)	2(100)	Na	Na	NA
Herrick et al.[23]										
Protocol 1	P	Yes	29	NA/55.1	NA	18 (62)	29(100)	8(33)	NA	RNA PIII 1(8)
Protocol 2	P	Yes	25	NA/52.7	NA	20 (80)	25(100)	5(20)	NA	RNA PIII 1(4)
Protocol 3	P	Yes	61		NA	44(72)	61(100)	14(24)	NA	RNA PIII 9(22)
Panopoulos et al.[32]	CC	Yes	26	48/NA	5.8	24 (92)	18 (69)	19 (73)	NA	NA

- N=487, 21 publications.
- ScS évoluant depuis 0,8 à 14,1 an.
- 1<sup>ère</sup> ligne dans 3 études.
- Posologie 2g/j, durée 3 à 60 mois.
- Effet sur le mRSS : 5 études.
- Effet sur la CVF et/ou DLCO : 7 études.

P: Prospective, R: Retrospective, C: Case report/series, CC Case-control, ACA: Anti-centromere antibody, RNA PIII: RNA polymerase III, CAU: Caucasians, AA: African American, CAR: Caribbean, NA: Not availal

# Effets du MMF sur la fibrose cutanée

Author	Duration of Therapy (months)	Mean baseline MRSS	Median baseline MRSS	MRSS at end of study	Level of significance
Stratton et al.[19]	12	28	NA	17	p < 0.001
Vanthuyne et al.[25]	12	20	NA	13	p < 0.0001 for all patients p = 0.002 for skin group
Nihtyanova et al.[27]	60	NA	26	11	NA
Le et al.[31]	12	24.4	NA	17.5	p < 0.001
Mendoza et al.[20]	Mean 18.2	24.56	NA	14.5	p = 0.0004
Derk et al.[21]	12	22.5	21.5	8.4	p < 0.0001
Koutroumpas et al.[29]	12	17.2	NA	17.7	p = 0.55
Herrick et al.[23]					p = 0.43
Protocol 1	36	NA	24	NA	-1.81 (95%CI—4.08, 0.460)
Protocol 2	36	NA	32	NA	-4.46 (95%CI—6.69, -2.23)
Protocol 3	36	NA	23.5	NA	-3.10 (95%CI—4.27, -1.93)

doi:10.1371/journal.pone.0124205.t002

22,4±4,1

14,08±3,6

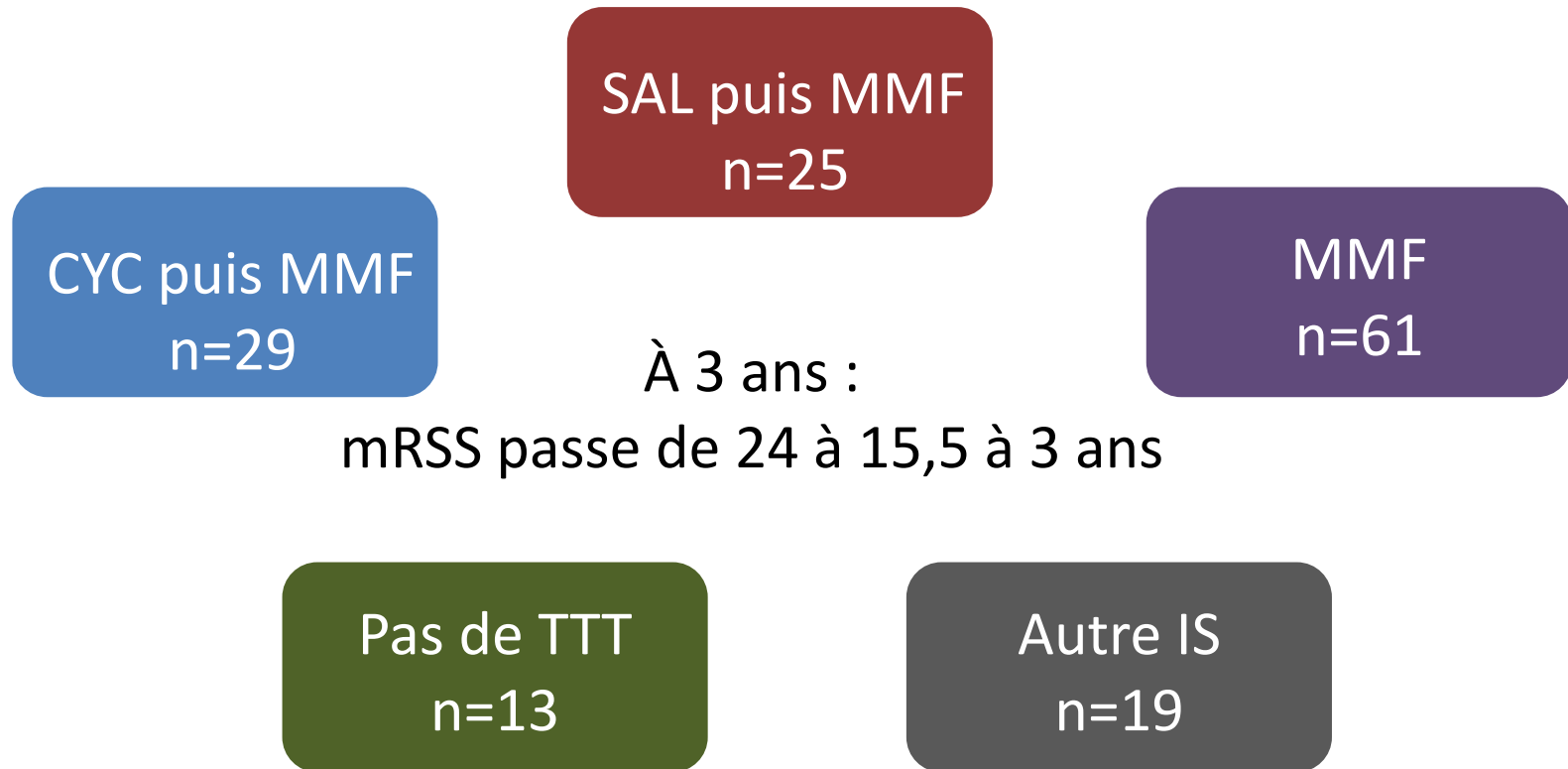
# Effets du MMF sur les paramètres EFR

	Duration of Therapy (months)	Baseline DLCO (% predicted)	DLCO at end of study (% predicted)	Level of significance	Baseline FVC (% predicted)	FVC at end of study (% predicted)	Level of significance
Stratton et al.[19]	12	66	63	Not significant	87	88	Not significant
Vanthuyne et al.[25]	12	63	76	$p = 0.0009$	NA	NA	NA
Le et al.[31]	12	77.4	79.2	$p = 0.336$	79.4	80.7	$p = 0.264$
Mendoza et al.[20]	18.2	69	70.5	$p = 0.45$	NA	NA	NA
Cuomo et al.[36]	5	60	NA	NA	104	NA	NA
Saketkoo et al.[37]	3	30	NA	NA	80	NA	NA
Zamora et al.[28]	24	50	NA	$p = 0.84$	72	NA	$p = 0.57$
Gerbino et al.[26]	24	51	NA	$p = 0.38$	NA	NA	NA
Derk et al.[21]	12	71.2	74.3	Not significant	99.2	105	Not significant
Koutroumpas et al.[29]	12	80.7	86.7	$p = 0.66$	79.5	87.1	$p = 0.04$
Simeon-Aznar et al.[22]	12	40	37	NA	64	64	NA
Lioussis et al.[24]	4–6	64.2	75.4	$p = 0.033$	65.6		$p = 0.057$
Herrick et al.[23]							
Protocol 1	36	58.8	NA	NA	76	NA	NA
Protocol 2	36	76.1	NA	NA	93.3	NA	NA
Protocol 3	36	71.5	NA	NA	87.8	NA	NA

NA not available, DLCO diffusing capacity of carbon monoxide, FVC functional vital capacity, VC vital capacity, TLC total lung capacity

doi:10.1371/journal.pone.0124205.t003

# Etudes observationnelles avec le MMF dans la ScS diffuse récente (<3ans)



# Le méthotrexate dans la ScS

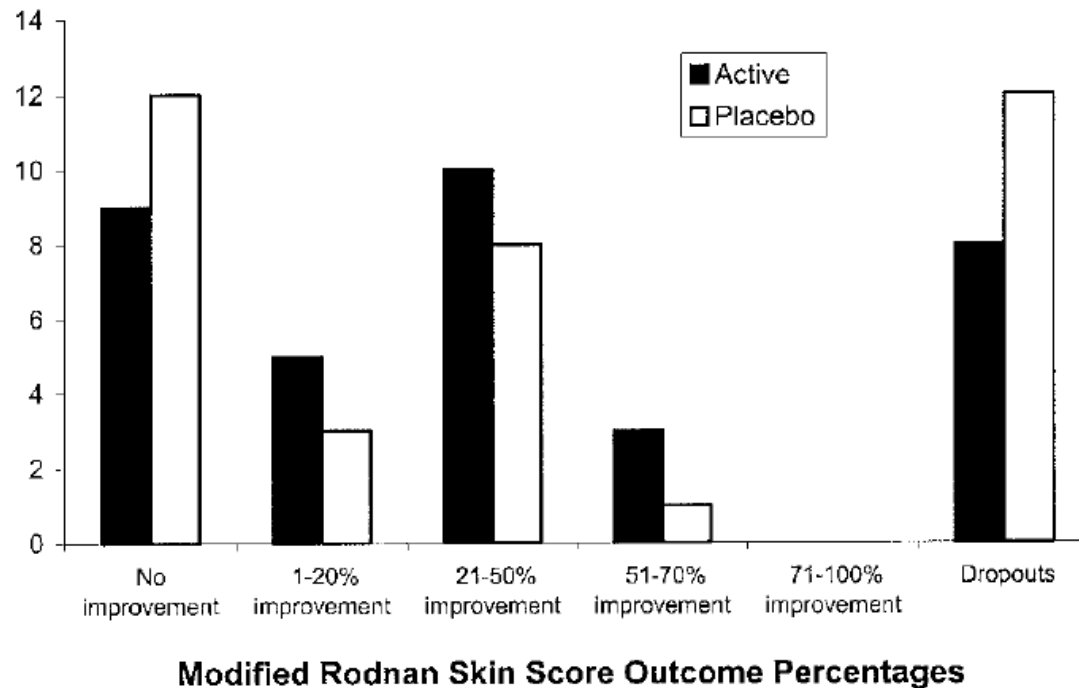
- 7,5 à 20 mg/semaine.
- Effets le plus souvent modestes sur la fibrose cutanée.
- Utile dans les atteintes articulaires, musculaires.
- Effets décrits sur a DLCO.



# Méthotrexate dans la ScS diffuse récente

## -Effets à 12 mois-

	Méthotrexate 15mg n=35	Placebo n=36	<i>p</i>
mRSS	-4,3	+1,8	<0,009
DLCOC %	-3,7	-7,7	<0,03



# Corticoïdes

## ➤ Proposé pour traiter :

- Arthralgies, arthrites.
- Myalgies, myosites.
- Péricardite, Myocardite.
- Sclérodermie oedémateuse.
- Pneumopathie infiltrante diffuse.

## ➤ Modalités :

- Prednisone  $\leq 15\text{mg}/24\text{h}$ .
- Prednisone  $1\text{mg}/\text{kg}/\text{j}$  (myosite)



# Immunoglobulines IV dans la ScS

## ➤ Proposées pour traiter :

- La myosite de la ScS.
- La ScS diffuse réfractaire ?
- Atteinte digestive réfractaire chez des patients avec myosite ?

## ➤ Modalités :

- 2g/kg/mois pendant 6 mois.
- 2g/kg/1,5 à 4 mois pendant 12 mois ou plus.

Poelman CL, J Rheumatol 2015

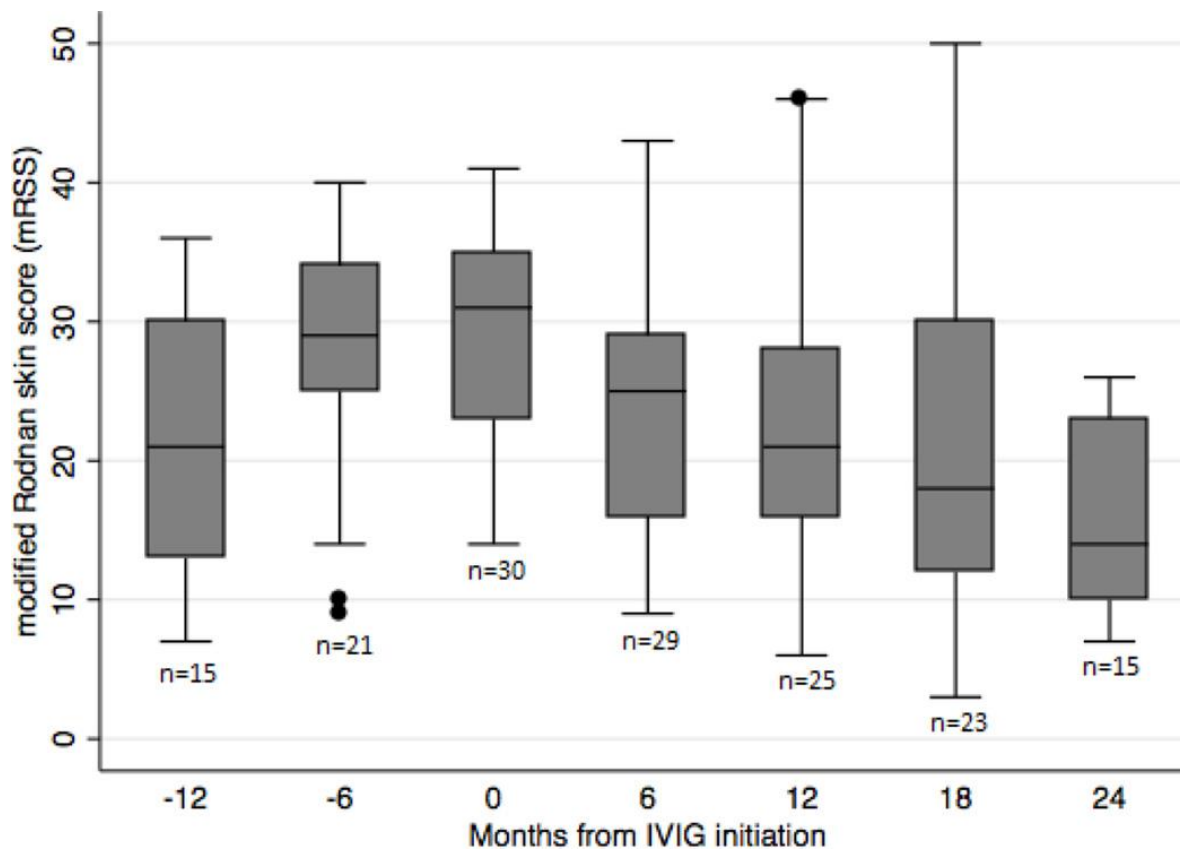
Takehara K, Clin Exp Rheumatol 2013

Raja J, Rheumatology (Oxford) 2016

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01785056>

# Effets des IgIV sur le mRSS

n=30 ScS diffuse active, dont 5 avec myosite associée



---

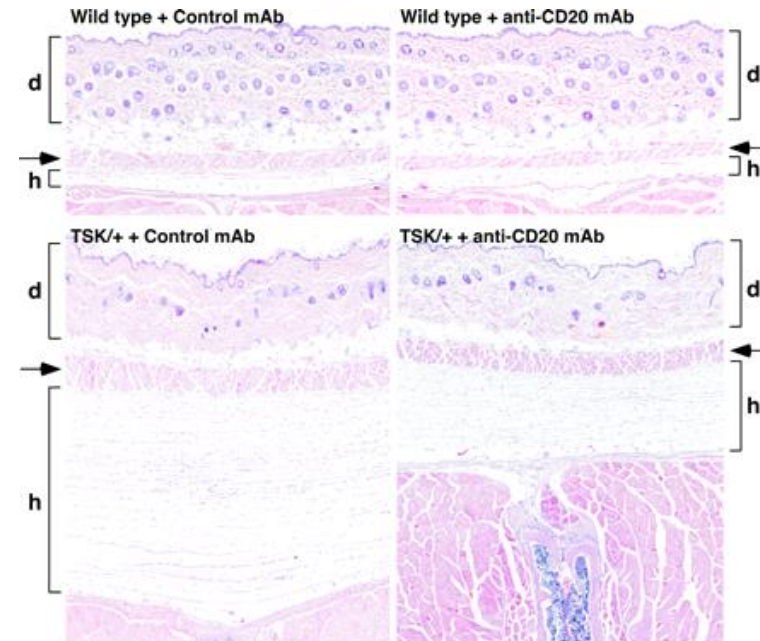
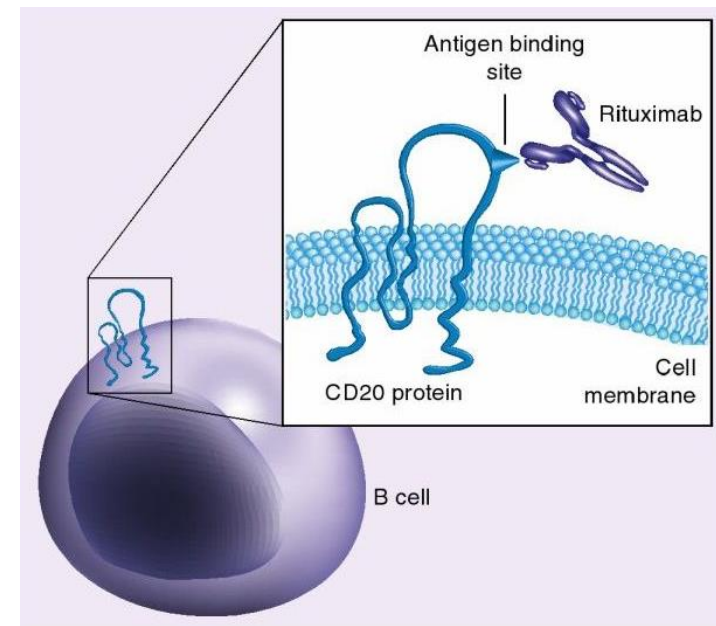
Prednisone	19	10
MMF	25	21
CYC	8	6
MTX	8	3

# Rituximab

➤ 1000 mg J1-J15 ou 375mg/m<sup>2</sup>/7j, 28j.

➤ Effets décrits :

- sur la fibrose cutanée.
- sur l'atteinte pulmonaire.
- sur les atteintes articulaires.
- sur les atteintes musculaires ?

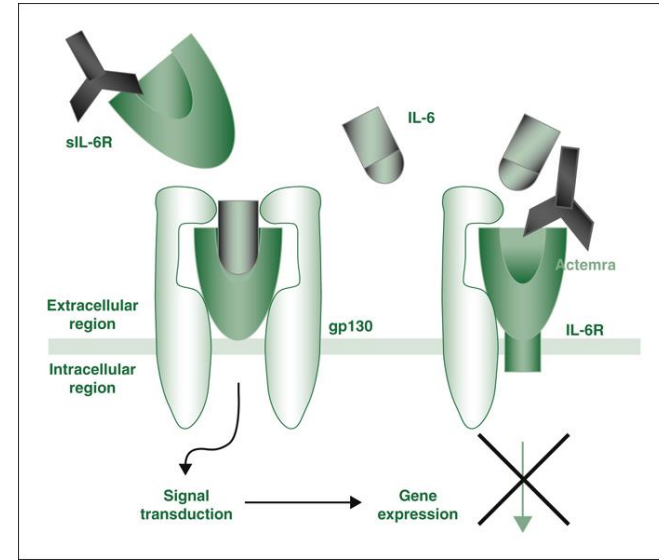


# Effets cutanés et pulmonaires du rituximab

Reference	Etude	n	Durée ScS (mois)	Suivi (mois)	Effets mRSS	Effets pulmonaires
<b><i>Lafyatis 2009</i></b>	Interventionnelle Ouverte	15	14,5	12	Stabilisation 21±9 à 21±10	Stabilisation CVF 89% à 93% DLCO 80% à 78%
<b><i>Bosello 2010</i></b>	Interventionnelle Ouverte	9	49	36	Amélioration 21±1 à 4±1	Stabilisation CVF 92% à 97% DLCO 58% à 58%
<b><i>Jordan 2014</i></b>	Observationnelle Cas-contrôle	63	72	7	Amélioration 22±10 à 18±10	Stabilisation CVF 61% à 61% DLCO 41% à 45%
<b><i>Bosello 2015</i></b>	Interventionnelle Ouverte	20	30,4	48,5	Amélioration 22±10 à 11±7	Stabilisation CVF 87% à 88% DLCO 55% à 60%
<b><i>Giuggoli 2015</i></b>	Observationnelle	10	75	37	Stabilisation 25±4 à 20±7	N/A

# Tocilizumab

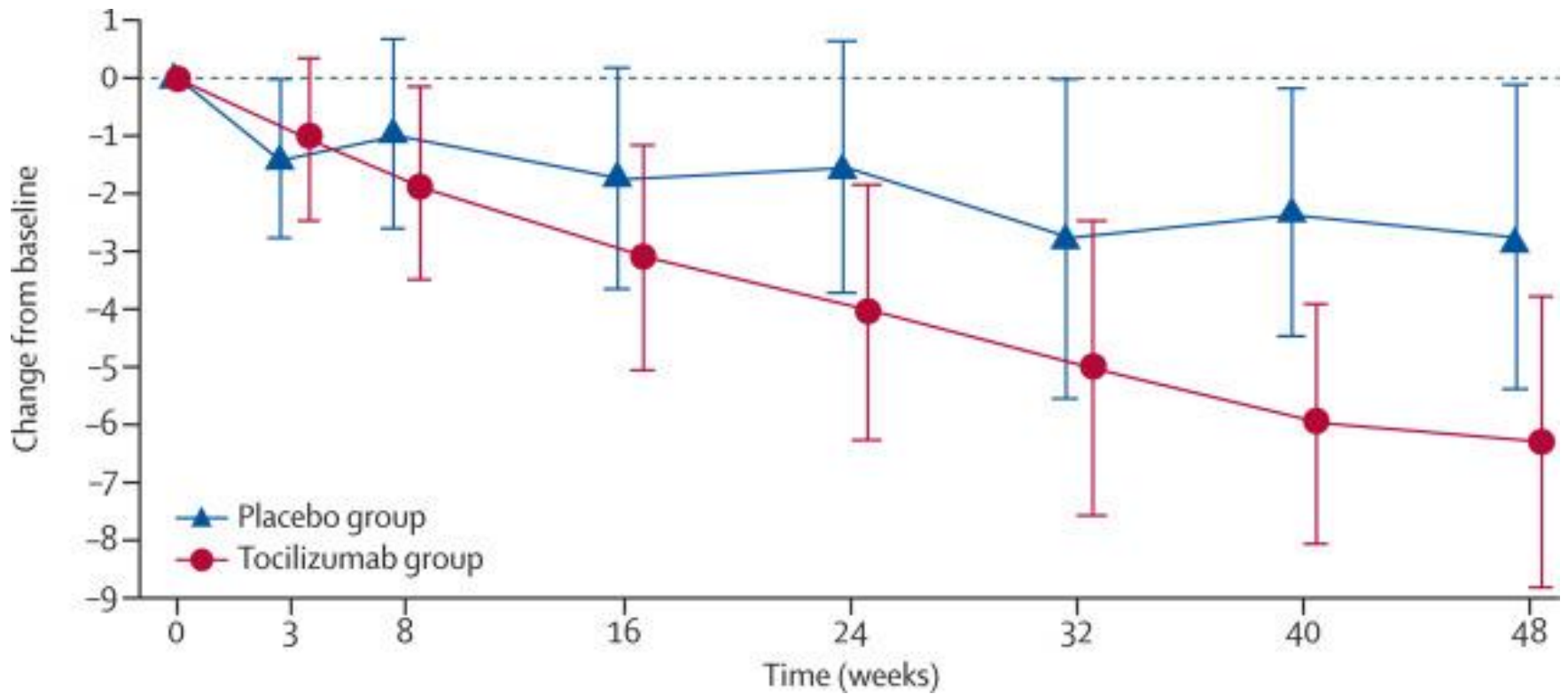
- Essai randomisé contrôlé, phase 2.
- ScS ≤ 5 ans, mRSS 15-40.
- n=43 TCZ 162mg/7j SC vs placebo.
- Résultats :



	Semaine 24			Semaine 48	
	TCZ	PCB		TCZ	PCB
mRSS	-3,92	-1,22		-6,33	-2,77
	<b>p=0,091</b>			<b>p=0,057</b>	
HAQ-DI	0,137	0,118		-0,002	0,205
	<b>p=0,85</b>			<b>p=0,12</b>	
FACIT	2,68	1,26		3,11	0,36
	<b>p=0,52</b>			<b>p=0,19</b>	
-10% CVF	3%	19%		10%	23%

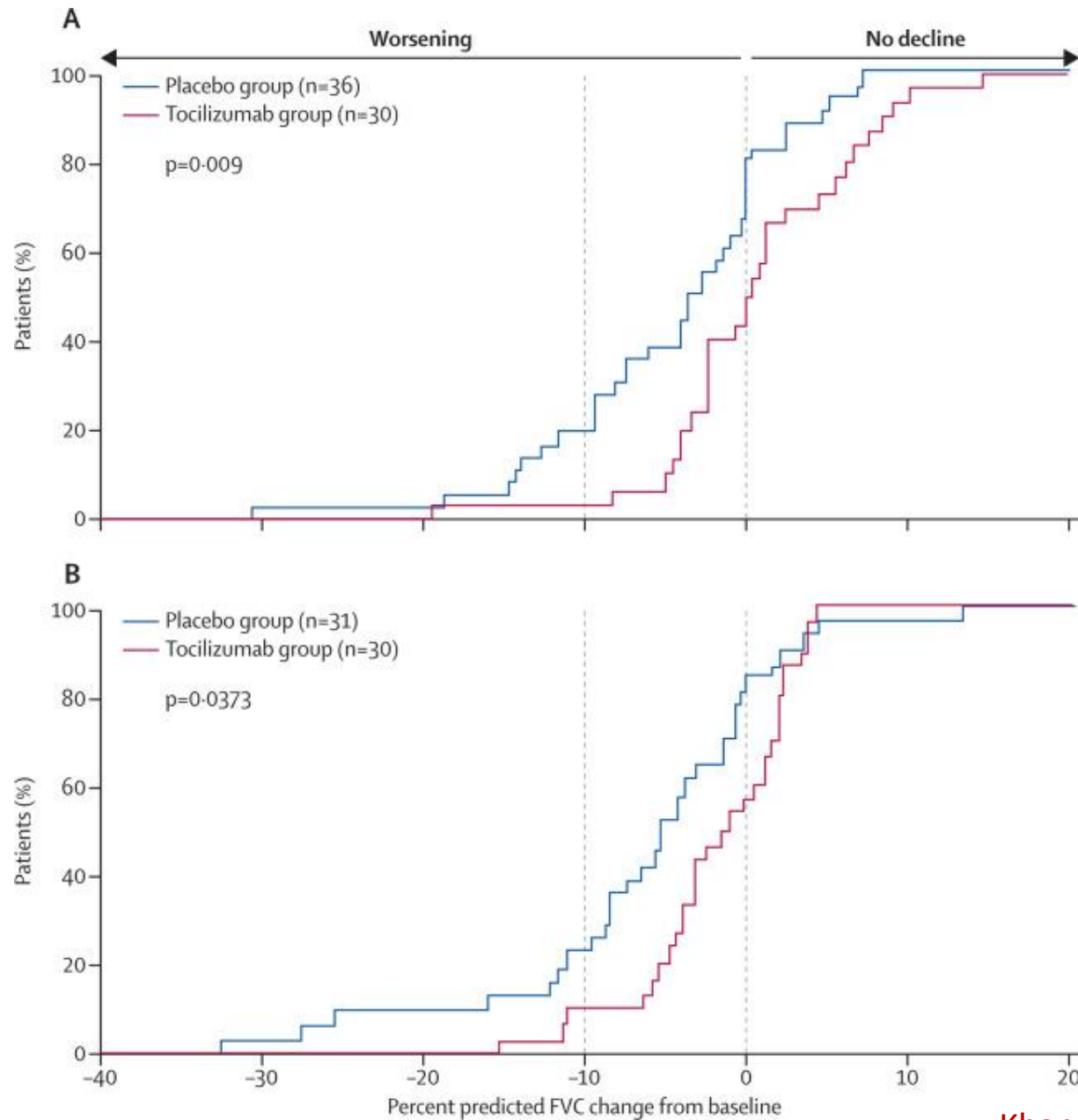
- 1 décès par infection pulmonaire sous TCZ.

# FaSScinate : évolution du score mRSS





# FaSScinate : données sur la CVF



# Peu ou plus utilisé...

## Ciclosporine A

- A pu améliorer le score de fibrose cutanée mRSS.
- Evalué en association avec l'iloprost IV.
- Inconvénients :
  - Risque de crise rénale.
  - HTA.



D-pénicillamine

Thalidomide

Sérum anti-lymphocytaire

N-acétyl cystéine

Imatinib

# TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

Introduction

Traitement des complications

Traitement de fond

**Conclusion**

# Traitements en cours d'évaluation

- Abatacept, inhibiteur de la co-stimulation T.
- SAR100842, inhibiteur du récepteur de l'acide lysophosphatidique.
- Nintedanib, inhibiteur de tyrosine kinase.
- Pirfénidone, anti-fibrosant.
- Anti-TGF $\beta$ .
- Riociguat.
- Paquinimod, MEDI-551 (anti-CD19), ...

# Sclérodermie systémique diffuse évolutive récente

Autogreffe CSP envisageable ?

oui

RCP, bilan, greffe

non

Incluible dans un protocole ?

oui

Bilan, inclusion

non

Atteinte cutanée isolée ?

oui

MTX  
MMF  
CYC et relais IS  
Abstention

non

CYC et relais IS  
MMF

Si échec à 3-6 mois

Poursuite ?

Inclusion dans un protocole ?

Switch ?

IgIV ?

Toci ?

Ritux ?