

La main des connectivites : problèmes diagnostiques et thérapeutiques.

Le point de vue du dermatologue

RÉSUMÉ : Les lésions lupiques des mains sont multiples d'origine lupique ou plus rarement vasculaire. Il est fondamental de faire un diagnostic précis en sachant que les lésions de lupus discoïde les plus fréquentes sont souvent réfractaires au traitement. Le terme "lupus-engelures" doit être réservé aux lésions qui ressemblent à des engelures persistant au-delà de la saison froide. Les lésions vasculaires peuvent être d'origine inflammatoire ou thrombotique. Au cours de la dermatomyosite, les lésions digitales siègent principalement en regard des articulations alors que les lésions cutanées lupiques sont souvent localisées entre les articulations. Les ulcérations sont plus fréquentes en cas de néoplasie associée. Les mains mécaniques sont la manifestation cutanée du syndrome des antisynthétases, avec un Raynaud et une atteinte pulmonaire sévère. Les ulcères digitaux de la sclérodermie représentent un handicap important. Leur prise en charge a été améliorée du fait des traitements préventifs et curatifs vasodilatateurs.



→ C. FRANCES
Service de Dermatologie-Allergologie,
Hôpital Tenon, PARIS.

Les lésions cutanées des mains sont nombreuses, au cours des connectivites, souvent de diagnostic et/ou de traitement difficile. Leur prise en charge diffère selon le type de connectivite, le diagnostic précis des lésions dermatologiques et le contexte systémique. Aussi avons-nous préféré les aborder séparément selon la connectivite sous-jacente : lupus, dermatomyosite ou sclérodermie.

Les mains du lupus

Comme toutes les lésions dermatologiques, les lésions cutanées des mains au cours du lupus peuvent être lupiques ou non lupiques. Il n'existe pas de définition précise des lésions lupiques. Théoriquement, elles sont caracté-

sées par une atteinte de l'interface de la jonction dermo-épidermique, en fait atteinte non spécifique car observée dans d'autres maladies telles que la dermatomyosite, et atteinte inconstante car absente dans certains *lupus tumidus* ou profonds. Le diagnostic de lésion lupique repose en réalité sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et histologiques prenant en compte l'aspect clinique des lésions dermatologiques, leur topographie, leur évolution, une histologie compatible, le contexte clinique et immunologique. Lors d'un examen initial, le type des lésions cutanées lupiques est parfois difficile à préciser en l'absence de données évolutives ; ces lésions peuvent alors être classées dans le cadre flou de lésions lupiques de type indéterminé en attendant d'avoir un diagnostic plus précis [1].



FIG. 1 : Lésions de lupus aigu.



FIG. 4 : Erythème périunguéal avec lésions distales proximales compatibles avec un lupus aigu ou subaigu.

Au cours du lupus aigu, le plus souvent associé au lupus systémique et d'évolution parallèle à celle du lupus systémique, les lésions lupiques prédominent entre les zones articulaires, à la différence de celles de la dermatomyosite qui prédominent en regard des articulations. Elles sont érythémateuses (fig. 1), souvent associées à un érythème palmaire. Ailleurs n'existe qu'un érythème périunguéal avec quelques lésions érythémateuses, plus ou moins squameuses, éparses (fig. 2); cet aspect clinique est commun au lupus aigu et subaigu. Lorsque existent des lésions



FIG. 2 : Lésions typiques de lupus discoïde digital.



FIG. 5 : Lésion nodulaire de lupus discoïde en regard des articulations.



FIG. 7 : Lésions annulaires de lupus subaigu.



FIG. 8 : Lésions atrophiques diffuses de lupus discoïde avec effilement des doigts.



FIG. 3 : Acropulpite lupique avec disparition des dermatoglyphes.



FIG. 6 : Lupus discoïde périunguéal avec atteinte de la tablette de type lichénienne.



FIG. 9 : Lupus-engelures.

REVUES GÉNÉRALES

Médecine interne

franchement annulaires, le diagnostic de lupus subaigu est plus facile (**fig. 3**).

Le lupus discoïde est parfois typique sur les doigts avec des lésions érythémato-squameuses et atrophiques, prédominant toujours dans les espaces interarticulaires (**fig. 4**). Souvent, il est atypique du fait de lésions nodulaires à centre kératosique, alors volontiers en regard des articulations (**fig. 5**) ou de lésions franchement atrophiques avec des zones évoquant une atrophie blanche (**fig. 6**). Ce dernier aspect est particulièrement invalidant avec un retentissement fonctionnel majeur. Il s'y associe généralement une acropulpite atrophique (**fig. 7**) pouvant aller jusqu'aux érosions, facilitées par les microtraumatismes. Lorsque les lésions de lupus discoïde siègent en regard de la matrice, des altérations de l'ongle pseudo lichéniennes sont observées avec des striations longitudinales, décollement distal et ébauche de ptérygion (**fig. 8**).

Dans mon expérience, le *lupus tumidus* et la panniculite lupique ne touchent pas les doigts.

Le lupus-engelure a cliniquement un aspect d'engelures (**fig. 9**) persistant au-delà de la saison froide avec des lésions prédominant sur la face dorsale des mains [2].

Quelle que soit la forme de lupus, les lésions digitales lupiques sont toutes aggravées par le froid, ce qui entraîne une confusion dans la littérature où toutes les lésions digitales lupiques sont souvent appelées lupus-engelures alors que ce terme devrait être réservé aux lésions digitales ressemblant cliniquement à des engelures, ne s'accompagnant jamais, à l'opposé du lupus discoïde, de lésions séquellaires atrophiques ou de lésions unguéales définitives.

La prévalence d'un lupus systémique associé est beaucoup plus élevée en cas de lupus discoïde digital que dans

les autres localisations, généralement supérieure à 50 %. Il est cependant important de faire un diagnostic précis car leur évolution est alors totalement indépendante des autres manifestations de lupus systémique; elles nécessitent le plus souvent une prise en charge spécialisée en dermatologie; les lupus discoïdes digitaux sont souvent résistants aux traitements de première intention. Seul le lupus-engelure est peu fréquemment associé à un lupus systémique, présent dans 10 à 20 % des cas dans notre expérience, chiffre similaire à celui observé au cours des lupus chroniques localisés, notamment céphaliques. Naturellement, la présence d'autres lésions dans les sites plus classiques du lupus est d'une grande aide pour l'identification des lésions digitales. Il ne faut pas hésiter à confirmer le diagnostic, si besoin par une biopsie cutanée digitale qui montrera les signes classiques lupiques: atrophie épidermique, dermite d'interface, infiltrat lymphocytaire périvasculaire en cas de lupus subaigu et/ou périannexiel en cas de lupus discoïde ou lupus-engelure. L'immunofluorescence directe dans ce contexte a un intérêt diagnostique limité. De nombreux médecins non dermatologues confondent les lésions lupiques digitales avec des lésions de vascularite (critère d'activité du lupus systémique dans les échelles d'activité type SLEDAI), d'où généralement une escalade thérapeutique avec des corticoïdes à fortes doses sur des périodes prolongées et la prescription d'immunosuppresseurs inutiles et dangereux [3].

Très souvent, en effet, les lésions digitales de lupus discoïde sont résistantes aux antipaludéens de synthèse, en particulier à l'hydroxychloroquine, même après ajustement des taux sanguins d'hydroxychloroquinémie dans la fourchette thérapeutique (proche de 1 000 ng/mL) [4]. Lorsqu'il existe un lupus systémique avec une atteinte d'un organe justifiant un traitement par corticothérapie générale (dose > 0,5 mg/

kg/j) et/ou immunosuppresseurs, il faut attendre les effets thérapeutiques de ces éventuels traitements avant d'envisager un traitement spécifique; ces derniers traitements ne doivent pas être prescrits pour l'atteinte cutanée. En cas d'inefficacité de l'hydroxychloroquine, son remplacement par la chloroquine peut être tenté, avec une efficacité qui n'a jamais été évaluée pour les lésions des mains, probablement inférieure à 5 %.

Quel que soit l'antipaludéen prescrit, une surveillance oculaire est souhaitable, ainsi qu'un électrocardiogramme annuel. Les modalités de surveillance ophtalmologique des antipaludéens de synthèse ont fait l'objet d'une révision par l'Académie américaine d'ophtalmologie en 2011 [5]. Un bilan ophtalmologique préthérapeutique ou dans la première année de traitement est nécessaire pour ne pas imputer à tort la survenue d'une maculopathie aux antipaludéens. Il doit comprendre un examen ophtalmologique classique avec examen à la lampe à fente, un champ visuel automatisé et un des examens suivants: électrorétinogramme multifocal, tomographie de cohérence optique, examen en autofluorescence. En l'absence de facteur de risque (durée du traitement > 5 ans, dose cumulée d'hydroxychloroquine > 1 000 g ou de chloroquine > 460 g, dose quotidienne d'hydroxychloroquine > 400 mg/j ou de chloroquine > 250 mg/j, âge > 65 ans, insuffisance hépatique ou rénale, maladies oculaires préalables de la rétine ou maculopathie), ce bilan ophtalmologique ne sera fait annuellement qu'à partir de 5 ans de traitement.

En France, le traitement systémique de 2^e intention après les antipaludéens est généralement la thalidomide, du fait d'une efficacité remarquable, malgré ses nombreux effets secondaires [6]. Il ne s'agit le plus souvent que d'un traitement suspensif, d'où la nécessité d'un traitement d'entretien à la dose minimale efficace [6]. La recherche d'anticorps anti-



FIG. 10: Purpura palmaire pouvant correspondre à une manifestation inflammatoire (vasculite) ou uniquement thrombotique.



FIG. 11: Lésion d'atrophie blanche digitale pouvant correspondre à un lupus discoïde ou à une thrombose des vaisseaux dermiques.

phospholipides est indispensable avant de débiter le traitement ; leur présence ne le contre-indique pas. Il est plus prudent de maintenir l'hydroxychloroquine du fait de son rôle anti-agrégant et d'associer systématiquement 100 mg d'aspirine pour le risque thrombotique, important chez les fumeurs du fait de l'athérosclérose sous-jacente. La proportion de fumeurs chez les malades avec atteinte digitale de lupus discoïde est en effet plus élevée que celle de la population générale (70 % environ). Les lupus cutanés des fumeurs sont plus résistants à tous les traitements sans qu'aucune explication scientifique ait été encore démontrée [7]. Si la thalidomide est contre-indiquée ou mal supportée, il n'y a pas d'alternative thérapeutique satisfaisante. Le lénalidomide, dérivé de la thalidomide, commercialisé pour le myélome, est aussi efficace que la



FIG. 12: Lésion digitale d'érythema elevatum diutinum au cours d'un lupus systémique.



FIG. 13: Déformations réductibles des doigts à type de main de Jaccoud.

thalidomide, beaucoup mieux tolérée, avec cependant un risque tératogène et thrombogène similaire. Son emploi est limité du fait de la constatation d'une augmentation d'incidence d'un second cancer [8] chez les malades traités avec ce médicament pour un myélome (dose initiale plus forte de 25 mg) et du fait d'un cas de poussée systémique sous traitement [9]. Les autres traitements de type méthotrexate, mycophénolate mofétyl ou mycophénolate de sodium peuvent être essayés ; ils sont dans notre expérience peu efficaces.

Toutes les lésions des mains au cours du lupus systémique ne sont pas de nature lupique. Les lésions purpuriques (**fig. 10**) peuvent correspondre à une pathologie vasculaire inflammatoire (vasculite) ou thrombosante ; elles doivent être biopsiées, étant donné la

différence de prise en charge en fonction du diagnostic. La présence d'une vasculite est un signe d'évolutivité du lupus systémique nécessitant la recherche d'une poussée systémique de la maladie, notamment clinique et biologique (chute du complément, élévation des anticorps anti-ADN). La présence d'une thrombose impose de rechercher des anticorps antiphospholipides et de prescrire des antiagrégants (aspirine 100 mg/j ou Kardégic 75 mg/j), voire une anticoagulation au long cours si les lésions récidivent malgré un traitement antiagrégant correctement pris. Les lésions d'atrophie blanche des doigts (**fig. 11**) posent parfois un problème diagnostique difficile car elles peuvent correspondre à des lésions lupiques de type discoïde ou à une cicatrice de manifestation thrombotique, d'où la nécessité de les biopsier systématiquement.

Exceptionnellement, certaines lésions nodulaires en regard des articulations des mains (**fig. 12**), d'évolution chronique avec des poussées inflammatoires, correspondent à un *erythema elevatum diutinum*. Le diagnostic précis de ces lésions est important, car la corticothérapie générale n'est pas indiquée pour ces lésions qui sont sensibles à la Disulone.

L'atteinte articulaire à type d'arthrite chronique peut conduire à des malformations des mains sans arthrite érosive sur la radiographie, dénommées mains de Jaccoud (**fig. 13**) ; généralement, les déformations sont réductibles sans dou-



FIG. 14: Pigmentations unguéales en bandes induites par l'hydroxychloroquine.

REVUES GÉNÉRALES

Médecine interne

leur. L'apparition brutale d'hémorragies en flammèches sans facteur local déclenchant (traumatismes ou déformations de l'ongle) est généralement contemporaine d'accidents thrombotiques profonds parfois graves ou de poussées de lupus systémique. Enfin, le Plaquenil peut être responsable de pigmentations longitudinales unguéales (**fig. 14**), généralement associées à d'autres pigmentations sur le tégument ressemblant à des hématomes.

Les mains de la dermatomyosite

Sur les mains, l'atteinte cutanée de la dermatomyosite diffère de celle du lupus par une topographie préférentielle sur la face dorsale des mains, en regard des articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes, donnant un aspect de bandes transversales alors que les lésions lupiques prédominent sur les zones interarticulaires du dos des doigts (**fig. 15**). Les lésions sont souvent infiltrées, donnant un aspect papuleux caractéristique (papules de Gottron). Les papules de Gottron sont également parfois présentes sur la face d'extension d'autres articulations, en particulier sur les coudes et les genoux. L'aspect anatomopathologique de ces lésions est similaire à celui des lupus



Fig. 15: Papules de Gottron, typiques de la dermatomyosite, en regard des articulations.

cutanés avec une dermite d'interface, un infiltrat lymphocytaire périvasculaire. L'immunofluorescence directe peut montrer une bande lupique dans 10 % des cas.

Quant aux lésions vésiculeuses, bulleuses, ulcérées, atrophiques ou nécrotiques, leur mécanisme est souvent non univoque associant une dermite d'interface particulièrement sévère et une vasculite. Ces formes seraient statistiquement plus souvent associées à une néoplasie. Dans une étude regroupant 4 séries de la littérature concernant 101 malades dont 36 avec cancer (35,6 %), la valeur prédictive d'une nécrose cutanée pour un cancer a été évaluée à 81 % avec une sensibilité de 58,3 % et une spécificité de 92,3 % [10].

L'atteinte de la sertissure des ongles des mains et parfois des pieds (signe de la manucure) est très fréquente, témoignant de l'atteinte vasculaire. Elle est associée à un épaississement de la cuticule et à des mégacapillaires, souvent visibles à l'œil nu.

L'aspect de dermite irritative des mains avec une hyperkératose fissuraire des doigts (**fig. 16**) est décrit dans la littérature anglo-saxonne sous le terme "main mécanique" pouvant s'intégrer dans un syndrome des antisynthétases caractérisé par une atteinte musculaire discrète, voire absente, un phénomène de Raynaud parfois nécrotique, des arthralgies, de la fièvre, une atteinte pul-



Fig. 16: Mains mécaniques au cours d'un syndrome des antisynthétases.

monaire interstitielle et des anticorps antisynthétases, dont les plus faciles à obtenir en routine sont les anti-Jo1. Ce syndrome a un intérêt essentiellement pronostique: la discrétion de l'atteinte musculaire ne doit pas conduire à sous-estimer la gravité du fait de l'atteinte pulmonaire.

La présence de macules ou papules palmaires sur les métacarpophalangiennes ou sur les interphalangiennes avec mucinose dermique ainsi que des ulcérations sur les replis latéraux des ongles ou les convexités sont parfois associées à la présence d'anticorps anti-MDA5 (*melanoma differentiation-associated gene 5*). Les dermatomyosites avec anticorps anti-MDA5 sont caractérisées par une atteinte musculaire discrète ou absente avec augmentation de prévalence de l'atteinte pulmonaire interstitielle [11].

Les lésions dermatologiques ne justifient souvent aucun traitement spécifique car elles disparaissent avec le traitement de l'atteinte musculaire. En revanche, un traitement spécifique dermatologique est préconisé dans les formes amyopathiques primitives ou les rares formes cutanées résiduelles ou récidivantes sur un plan cutané isolé sans atteinte clinique musculaire. Dans l'ensemble, le traitement des lésions dermatologiques est assez décevant avec de nombreuses formes résistantes. Les dermocorticoïdes peuvent être utiles pour atténuer les lésions. Les applications de tacrolimus topique à 0,1 % pendant 6 à 8 semaines améliorent généralement les lésions avec un degré d'efficacité très variable. Les antipaludéens de synthèse sont généralement prescrits de première intention malgré une efficacité très inférieure à celle sur les lupus cutanés. La dapson, le mycophénolate mofétil et le méthotrexate à faible dose sont des alternatives en cas d'échec des précédents traitements. La thalidomide est inefficace. Les gammaglobulines intraveineuses à fortes doses sont dans notre expérience le traitement le plus souvent efficace.

Malheureusement, leur coût limite l'utilisation, d'autant que le traitement n'est le plus souvent que suspensif.

Les mains de la sclérodermie

La sclérose débute habituellement aux extrémités, en particulier aux doigts à l'origine de la sclérodactylie qui s'installe progressivement. Les doigts sont souvent initialement œdémateux, boudinés. Les pulpes deviennent lisses sans dermatoglyphes. Secondairement, la peau apparaît luisante, indurée, adhérente aux plans profonds, notamment des faces dorsales des phalanges (**fig. 17**). Peu à peu, les mouvements sont limités, les articulations se fixent en flexion avec un aspect des doigts effilés en griffe.

Les troubles trophiques sont très fréquents [12], observés dans plus de la moitié des cas, localisés principalement aux doigts : ulcérations, cicatrices stellaires, gangrène digitale, ongles dystrophiques avec épaissement de la cuticule, ralentissement de la croissance et courbure anormale. Il est classique de différencier trois types d'ulcérations :

- les ulcères de l'extrémité distale et palmaire des doigts, ou ulcérations pulpaire (**fig. 18**), liés principalement à l'ischémie cutanée due à la fibrose et à l'atteinte de la microcirculation des doigts ;
- les ulcères situés en regard des convexités articulaires déformées, liés principalement aux microtraumatismes (**fig. 19**) ;
- les ulcères survenant sur les lésions de calcinose cutanée, pouvant survenir sur toutes les zones digitales (**fig. 20**).

En fait, les mécanismes ischémiques et traumatiques sont le plus souvent intriqués, induisant un retard de cicatrisation dans tous les cas, exposant le doigt à une surinfection et à un risque accru d'amputation.

La taille des ulcérations est variable et ne peut être évaluée qu'après déterision



FIG. 17 : Sclérose cutanée avec rétraction en flexion des doigts.



FIG. 18 : Ulcère ischémique pulpaire.



FIG. 19 : Ulcère traumatique en regard de déformations articulaires.



FIG. 20 : Ulcère secondaire à une calcinose avec élimination d'un matériel crayeux.

mécanique. En effet, une hyperkératose réactionnelle masque souvent une partie ou la totalité de l'ulcération. Des cicatrices souvent kératosiques d'ulcères digitaux précédents peuvent être retrouvées sur les autres doigts et permettre un diagnostic rétrospectif. L'examen clinique doit également apprécier la fonctionnalité de la main et sa vascularisation, explorer la plaie avec recherche d'une calcinose sous-jacente et d'un contact osseux ou articulaire de mauvais pronostic. Une acro-ostéolyse et des calcifications des tissus mous sont recherchées sur les radiographies de mains. Un bilan vasculaire minimal comprenant une capillaroscopie et une pléthysmographie digitale permet d'évaluer le pronostic de cicatrisation par la mesure de la densité de capillaires fonctionnels et le degré d'ischémie au niveau de la pulpe des doigts. Les mégacapillaires sont parfois visibles à l'œil nu, formant un liseré rouge sur peau blanche ou pigmentée sur peau noire à la racine de l'ongle. Des télangiectasies arrondies sont fréquentes sur la face palmaire des mains.

Le traitement des ulcérations digitales fait appel aux soins locaux et aux vasodilatateurs (prostacyclines et ses dérivés surtout). Le bosentan, inhibiteur des récepteurs de l'endothéline, a un effet préventif démontré en double aveugle sur les ulcérations digitales [13]. Ce traitement préventif doit être multidisciplinaire avec prescriptions de vasodilatateurs (prostacycline, bosentan, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, inhibiteur oral de la phosphodiésterase de type 5), rééducation et lutte contre la sclérose. L'intérêt des statines ou des antiagrégants plaquettaires reste à confirmer.

Bibliographie

1. LIPSKER D. Classification of specific cutaneous manifestations in patients with lupus erythematosus: a time for change? The concept of dermal lupus erythematosus. *Dermatology*, 2006; 212: 324-326.

REVUES GÉNÉRALES

Médecine interne

POINTS FORTS

- ➔ Toutes les lésions digitales lupiques aggravées par le froid ne sont pas des lupus-engelures.
- ➔ Les lupus discoïdes des doigts sont invalidants et souvent réfractaires.
- ➔ Les lésions digitales de dermatomyosite prédominent sur les zones articulaires, alors que celles du lupus sont souvent interarticulaires.
- ➔ Les mains mécaniques sont associées aux anticorps antisynthétases avec un pronostic pulmonaire réservé.
- ➔ Les ulcères digitaux de la sclérodémie sont invalidants, justifiant la prescription de vasodilatateurs puissants.

2. VIGUIER M, PINQUIER L, CAVELIER-BALLOY B *et al.* Clinical and histopathological features and immunologic variables in patients with severe chilblains. A study of the relationship to lupus erythematosus. *Medicine* (Baltimore), 2001; 80: 180-188.

3. BOUAZIZ JD, BARETE S, LE PELLETIER F *et al.* Cutaneous lesions of the digits in systemic lupus erythematosus: 50 cases. *Lupus*, 2007; 16: 163-167.

4. FRANCES C, COSNES A, DUHAUT P *et al.* Low blood concentration of hydroxychloroquine in patients with refractory cutaneous study. *Arch Dermatol*, 2012; 148: 479-484.

5. MARMOR MF, KELLNER U, LAI TY *et al.* for the American Academy of Ophthalmology.

Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*, 2011; 118: 415-422.

6. CORTES-HERNANDEZ J, TORRES-SALIDO M, CASTRO-MARRERO J *et al.* Thalidomide in the treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus: prognostic factors of clinical outcome. *Br J Dermatol*, 2012; 166: 616-623.

7. WAHIE S, DALY AK, CORDELL HJ *et al.* Clinical and pharmacogenetic influences on response to hydroxychloroquine in discoid lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *J Invest Dermatol*, 2011; 131: 1981-1986.

8. DIMOPOULOS MA, RICHARDSON PG, BRANDENBURG N *et al.* A review of second

primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*, 2012; 22; 119: 2764-2767.

9. BRAUNSTEIN I, GOODMAN NG, ROSENBACH M *et al.* Lenalidomide therapy in treatment-refractory cutaneous lupus erythematosus: histologic and circulating leukocyte profile and potential risk of a systemic lupus flare. *J Am Acad Dermatol*, 2012; 66: 571-582.

10. BURNOUF M, MAHE E, VERPILLAT P *et al.* Les nécroses cutanées dans les dermatomyosites de l'adulte sont prédictives de l'association à une néoplasie. *Ann Dermatol Venerol*, 2003; 130: 313-316.

11. FIORENTINO D, CHUNG L, ZWERNER J *et al.* The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140). A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2011; 65: 25-34.

12. TIEV KP, DIOT E, CLERSON P *et al.* Clinical features of scleroderma patients with or without prior or current ischemic digital ulcers: post hoc analysis of a nationwide multicenter cohort (ItinérAIR-Sclérodémie). *J Rheumatol*, 2009; 36: 1470-1476.

13. KORN JH, MAYES M, MATUCCI CERINIC M *et al.* Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 3985-3993.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

réalités

Bulletin d'abonnement

Je m'abonne à **réalités** Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie

- Médecin** 1 an : 60 €
 2 ans : 95 €
- Etudiant/Interne** 1 an : 50 €
 (joindre un justificatif) 2 ans : 70 €
- Etranger** 1 an : 80 €
 (DOM-TOM compris) 2 ans : 120 €

BULLETIN À RETOURNER À :
PERFORMANCES MÉDICALES
 91, AVENUE DE LA RÉPUBLIQUE
 75011 PARIS

Déductible des
 frais professionnels



Nom _____

Prénom _____

Adresse _____

Ville _____

E.mail _____ Code Postal _____

Règlement Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales) Signature _____
 Par carte bancaire (sauf American Express)

carte n° _____

cryptogramme _____ date d'expiration _____