

# Maladies systémiques et vascularites : quoi de neuf ?



→ E. HACHULLA

Centre de Référence des Maladies Auto-immunes et Systémiques rares, Service de Médecine Interne, Hôpital Claude-Huriez, CHU, LILLE.

**L**es maladies systémiques et les vascularites constituent un groupe de maladies large associant les connectivites, les vascularites nécrosantes, les artérites inflammatoires mais aussi les maladies auto-inflammatoires et les maladies de surcharge comme l'amylose. Les articles sélectionnés dans cette revue de la littérature internationale entre juillet 2010 et juillet 2011 concernent des points qui intéresseront la pratique quotidienne dans les domaines suivants : lupus systémique, syndrome de Sjögren primitif, vascularites systémiques, myopathies inflammatoires, maladies auto-inflammatoires et sclérodémie systémique.

## Lupus systémique

### 1. Le belimumab : première biothérapie approuvée dans le lupus érythémateux systémique

Le belimumab est un anticorps monoclonal totalement humanisé ciblant BLYS qui est une molécule de survie des lymphocytes B. Le taux de BLYS est élevé dans le lupus. Navarra *et al.* rapportent les résultats d'un essai de phase III randomisé, double aveugle, versus placebo (belimumab 1 et 10 mg/kg contre placebo) [1]. Les patients recevaient une perfusion à J0, J14, J28 et tous les 28 jours pendant 48 semaines en association aux traitements conventionnels. Les patients ayant un lupus rénal ou un lupus avec atteinte du système nerveux central étaient exclus. Seuls les patients un SELENA-SLEDAI  $\geq 6$  avec une dose stable de corticoïdes durant les 4 semaines précédant la randomisation pouvaient être inclus dans l'étude. L'objectif principal est un critère composite dénommé SRI (*Systemic Lupus Erythematosus Responder Index*) évalué à la semaine 52. Le SRI comporte une réduction d'au moins 4 points du score SELENA-SLEDAI, une absence de nouveau BILAG-A et pas plus de un nouveau BILAG-B et une non-aggravation de plus de 0,3 points sur une EVA faite par le clinicien (sur une échelle allant de 0 à 3 points). A la semaine 52, l'objectif principal était atteint dans les bras belimumab 1 mg/kg et 10 mg/kg comparativement au bras placebo ( $p = 0,0129$  et  $p = 0,0006$  respectivement). Il a été aussi retrouvé une diminution

du nombre de poussées sévères, particulièrement dans le bras belimumab 10 mg/kg comparativement au bras placebo, avec une réduction de 42 % durant la période d'étude du nombre de patients faisant une rechute BILAG-A ou de BILAG-B et une réduction de 55 % durant la période d'étude du nombre de patients faisant une rechute BILAG-A. Le belimumab constitue la 1<sup>re</sup> biothérapie ayant démontré son efficacité dans le lupus érythémateux systémique dans un essai randomisé, double aveugle. Il a été tout récemment approuvé par la FDA et l'EMA.

### 2. Traitement par mycophénolate mofétil : risque d'interaction avec des inhibiteurs de pompe à protons

Le mycophénolate mofétil (MMF) est clivé en milieu acide dans l'estomac. Son absorption peut être diminuée en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de pompe à protons (IPP). Schaefer *et al.* ont réalisé des études pharmacocinétiques chez 36 patients traités par MMF pour maladie auto-immune systémique (20 vascularites à ANCA et 16 lupus) [2]. 23 patients étaient traités par IPP concomitamment et 13 n'en recevaient pas. Les doses de MMF reçues quotidiennement étaient de  $1\,540 \text{ mg} \pm 498$  chez les patients ne recevant pas d'IPP et  $1\,542 \pm 528$  chez les patients recevant des IPP. Le dosage moyen de MMF chez les patients ne prenant pas d'IPP était de  $770 \pm 249 \text{ mg}/12 \text{ h}$  et  $771 \pm 291 \text{ mg}/12 \text{ h}$  chez les patients sous pantoprazole ( $p = \text{NS}$ ). L'analyse de l'aire sous la courbe a montré une réduction significative de 37 % chez les patients sous

IPP comparativement à ceux ne prenant pas d'IPP. Les auteurs concluent que la prise d'IPP peut interférer avec le métabolisme du MMF, ce qui peut expliquer des différences d'efficacité selon les patients.

### 3. Risque infectieux lié au rituximab dans le lupus érythémateux systémique

A partir du registre AIR, Terrier *et al.* ont colligé 136 cas de patients lupiques ayant reçu en France un traitement par rituximab (RTX) entre septembre 2005 et juin 2009 [3]. L'âge moyen de la population était de  $31,1 \pm 14,4$  ans, il y avait 111 femmes et 25 hommes. La durée d'évolution de la maladie était en moyenne de  $8,9 \pm 6,7$  ans au moment du traitement par RTX. Il y avait 92 % des patients qui étaient sous corticoïdes au moment de l'administration du RTX à la dose moyenne de  $29,9 \pm 22,9$  mg/j. Un traitement concomitant immunosuppresseur était associé dans 52 % des cas. Deux réactions sévères à la perfusion ont été rapportées (un choc anaphylactique et une hypotension). Par ailleurs, cinq maladies sériques ont été observées. Une infection sévère est survenue chez 12 patients (9 %) correspondant à un taux d'infections sévères de 6,6 pour 100

patients-années. Ces infections sévères sont survenues après la 1<sup>re</sup> cure de RTX chez 9 de ces 12 patients, après la seconde cure chez l'un d'entre eux et après trois cures chez 2 d'entre eux. Ces événements infectieux sévères sont survenus avec une médiane de 56 jours suivant la cure. 5 patients sont décédés, 3 d'infections sévères (endocardite, septicémie, cholangite) et 2 de lupus sévère réfractaire. Les 3 patients décédés d'infections sévères recevaient de fortes doses de corticoïdes (60 mg/j chez deux patients et 20 mg chez le 3<sup>e</sup>). Le taux de gammaglobulines n'était diminué que chez 1 de ces 3 patients (4,3 g/j contre 16,6 et 28,8 g/L chez les 2 autres). Les auteurs concluent que le profil de tolérance du RTX dans le lupus est satisfaisant en tenant compte du caractère sévère et réfractaire des patients traités dans ce registre.

### Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif

#### Sialadénites associées au syndrome d'hyper-IgG4 : un diagnostic différentiel du syndrome de Sjögren

Les tuméfactions des glandes salivaires et lacrymales peuvent avoir une origine

bénigne inflammatoire ou être en rapport avec une infection maligne. Un certain nombre d'affections classées auparavant syndrome de Mikulicz, tumeur de Küttner et pseudo-tumeur inflammatoire orbitaire s'accompagnent d'une infiltration de cellules IgG4+, certains cas s'accompagnant d'une élévation du taux sérique d'IgG4 [4]. Les sialadénites associées au syndrome d'hyper-IgG4 se distinguent du syndrome de Sjögren (*tableau I*).

Dans le syndrome de Sjögren, l'absence de gonflement glandulaire persistant est à pondérer car possible, de même la réponse aux corticoïdes/rituximab peut être observée en cas de syndrome de Sjögren.

### Vascularites systémiques

#### 1. Corticoïdes et vascularites à ANCA : il est préférable de maintenir une faible dose de manière prolongée

Alors que ces dernières années il y a eu de nombreux protocoles de stratégies d'utilisation des immunosuppresseurs dans les vascularites systémiques, il y a eu peu de travaux sur les stratégies

	Sialadénite associée au syndrome IgG4	Syndrome de Sjögren
Age	Prédominance 40-60 ans	Prédominance 40-60 ans
Sexe	Prédominance masculine	Prédominance féminine avec un ratio de 9:1
Gonflement glandulaire	Persistant	Récurrent
Kératoconjonctivite sèche	o à modérée	Modérée à sévère
Dysfonction des sécrétions salivaires	o à modérée	Modérée à sévère
Anticorps antinucléaires	Typiquement négatifs	Typiquement positifs
Anticorps anti-SSA/SSB	Négatifs	Positifs (70 %/30%)
Taux d'IgG4 sérique	Elevé en principe dans tous les cas	Typiquement < 140 mg/dL
Histologie glandulaire	Lymphocytes avec abondant infiltrat de cellules plasmocytaires IgG4 positives, ratio IgG4/IgG élevé	Infiltrat lymphocytaire prédominant, cellules plasmocytaires IgG4 en principe absentes
Réponse aux corticoïdes/rituximab	Excellente réponse avec diminution de l'hypertrophie glandulaire et amélioration de la fonction salivaire	Typiquement non répondeur

TABLEAU I : Syndrome d'hyper-IgG4 et syndrome de Sjögren : quels sont les points de similitude ?

d'utilisation des corticoïdes en termes de durée et de doses dans les vascularites à ANCA. Certains auteurs insistent sur l'importance de maintenir une petite dose de corticoïdes au long cours, d'autres insistent sur les dangers de maintenir une corticothérapie au long cours en termes de tolérance et d'effets cumulés. Walsh *et al.* ont effectué une méta-analyse des essais randomisés réalisés dans les vascularites à ANCA où le schéma de corticoïdes était prédéterminé [5]. 13 études (983 patients) ont été incluses dans l'analyse. Les patients étaient classés selon l'objectif que le patient fût à une dose nulle de corticoïde à la fin de l'étude (n = 288) ou selon que l'étude ne prévoyait pas un sevrage complet en corticoïdes à la fin de l'étude (n = 695). Le nombre de rechutes dans la population globale était de 36 % (IC 95 % : 25-40 %). Le schéma du traitement corticoïde était la variable explicative la plus significative : 43 % dans le groupe patients avec objectif 0 corticoïde *versus* 14 % dans l'autre groupe. Ces résultats vont dans le sens de l'intérêt de maintenir une faible corticothérapie au long cours chez des patients traités pour vascularites à ANCA.

## **2. Maintenir la rémission des vascularites à ANCA : préférer l'azathioprine au mycophénolate mofétil**

Environ 50 % des patients atteints de vascularites à ANCA rechutent dans un délai de 5 ans suivant le diagnostic. Si la rémission des vascularites à ANCA s'obtient en général par l'association corticoïde et cyclophosphamide, le traitement pour le maintien de la rémission fait habituellement appel à l'azathioprine (AZA) ou au méthotrexate (MTX). Hiemstra *et al.* rapportent les résultats d'un essai randomisé contrôlé dans les vascularites à ANCA comparant l'efficacité du mycophénolate mofétil (MMF) à la dose initiale de 2 g/j à l'AZA à la dose initiale de 2 mg/kg/j après l'obtention de la rémission [6]. Les doses

de MMF étaient diminuées à 1,5 g/j après 12 mois, 1 g après 18 mois, et arrêtées après 42 mois. Il était conseillé de réduire les doses de MMF à 1 g/j en cas d'altération de la fonction glomérulaire < 25 mL/mn/kg. Les patients qui prenaient l'AZA débutaient le traitement à la posologie de 2 mg/kg/j sans dépasser 200 mg. Les doses étaient réduites à 1,5 mg/kg/j après 12 mois et 1 mg/kg/j après 18 mois, puis arrêtées après 42 mois. Parmi les 156 patients ayant été sélectionnés pour l'étude, 80 ont été mis dans le groupe AZA et 76 dans le groupe MMF. La durée médiane de suivi était de 39 mois. L'analyse s'est faite en intention de traiter.

Il a été retrouvé plus de rechutes dans le groupe MMF (42/76) comparativement au groupe AZA (30/80) avec un *hazard ratio* (HR) pour le MMF de 1,69 (IC 95 % : 1,06-2,7 ; p = 0,03). En termes de tolérance, il n'y a pas eu plus d'effets indésirables liés aux médicaments dans un groupe par rapport à l'autre. En termes d'objectifs secondaires, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant la filtration glomérulaire, la protéinurie notamment. En conclusion, l'AZA a démontré sa supériorité au MMF dans le maintien de la rémission des vascularites à ANCA. Le MMF reste néanmoins une alternative thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance de l'AZA ou du MTX.

## **Myopathies inflammatoires**

### **1. Myopathies inflammatoires à auto-anticorps anti-SRP : place du rituximab**

Les anticorps anti-SRP sont retrouvés chez 4 à 6 % des patients ayant une myopathie inflammatoire idiopathique. La SRP est une particule protéique ribonucléée qui régule la translocation protéique dans le réticulum endoplasmique lors de la synthèse des protéines. Les myopathies

avec anti-SRP semblent distinctes des polymyosites et des autres myopathies inflammatoires idiopathiques. Il s'agit souvent d'une myopathie plus sévère avec une élévation importante du taux de CPK et une atteinte rapidement progressive de la musculature proximale. A l'histologie, il y a un aspect de myopathie nécrosante sans infiltrat inflammatoire, expression du CMH de classe 1 et dépôts capillaires des complexes membranaires C5b-9. Les myopathies avec anti-SRP répondent habituellement mal à la corticothérapie et aux traitements immunosuppresseurs conventionnels. Le rôle majeur joué par les lymphocytes B dans cette affection fait qu'il apparaît logique d'évaluer l'efficacité du rituximab (RTX) dans cette indication.

Valiyil *et al.* rapportent 8 cas de patients ayant une myopathie à anti-SRP traitée par RTX. 6 des 8 patients qui étaient réfractaires aux traitements conventionnels associant corticoïdes et immunosuppresseurs ont répondu au RTX dans un délai de 2 mois [7]. 3 patients ont eu une réponse au traitement qui s'est maintenue 12 à 18 mois après une première cure. Tous les patients sont restés sous corticoïdes, mais à posologie bien plus faible. En conclusion, le RTX semble une alternative thérapeutique intéressante des myopathies à anticorps anti-SRP.

### **2. Myopathie nécrosante immunitaire et statines : une nouvelle entité**

Les statines inhibent l'HMG coenzyme A réductase, une enzyme clé dans la biosynthèse du cholestérol. Des signes musculaires sont fréquemment observés chez les consommateurs de statines, particulièrement les myalgies et les crampes chez 9 à 20 % des utilisateurs jusqu'aux rhabdomyolyses mettant parfois en jeu le risque vital, un événement rare survenant chez 0,4 pour 10 000 patients-années. Le plus souvent les symptômes musculaires régressent rapidement en

quelques semaines ou quelques mois après l'arrêt des statines. Cependant, il a été rapporté des cas de myopathie auto-immune après exposition à la prise de statines, ne régressant pas après l'arrêt des statines. Mammen *et al.* ont recherché l'effet des statines sur l'expression de différents auto-antigènes. L'identification d'un auto-antigène de 100 Kd a été confirmée par technique d'immunoprécipitation comme étant la protéine HMG coenzyme A réductase [8]. Les auteurs ont aussi recherché la présence d'anticorps anti-HMG coenzyme A réductase par technique ELISA dans un groupe de 16 patients atteints de myopathie nécrosante ayant un nouvel auto-anticorps récemment identifié dirigé contre des protéines 200 et 100 Kd. Les auteurs ont tout d'abord trouvé que l'exposition aux statines induit l'expression des auto-antigènes de 100 et 200 Kd sur des cultures cellulaires. La protéine HMG coenzyme A réductase a été identifiée comme étant l'auto-antigène 100 Kd. Sur des échantillons de biopsies musculaires de patients ayant des anticorps anti-HMG coenzyme A réductase, il a été retrouvé une hyper-expression d'HMG coenzyme A réductase. Des anticorps anti-HMG coenzyme A réductase ont aussi été retrouvés chez 45 des 750 patients atteints de myopathie inflammatoire de la cohorte du *John's Hopkins Myositis Centre*.

La prise de statines peut être à l'origine d'une augmentation de l'expression de l'HMG coenzyme A réductase au niveau musculaire, provoquant une auto-immunisation et l'apparition d'anticorps anti-HMG coA réductase 100 Kd. On retrouve aussi volontiers chez ces patients des anticorps dirigés contre des protéines de 200 Kd qui correspondraient à des dimères d'HMG coenzyme A réductase. Le tableau est celui d'une myopathie nécrosante immune (*immune-mediated necrotizing myopathy* – IMNN) avec déficit musculaire proximal, élévation des CPK (jusque 30 000 et plus), expression des CMH de classe I sur les

fibres musculaires non nécrotiques, présence d'auto-anticorps et réponse habituelle aux immunosuppresseurs. Certains patients ayant de tels tableaux cliniques et des anticorps dirigés contre les protéines 100 et 200 Kd n'ont jamais eu d'exposition aux statines, suggérant la possibilité de l'implication d'autres facteurs génétiques et/ou environnementaux capables d'induire l'apparition de ces auto-anticorps.

## Maladies auto-inflammatoires

### Le tocilizumab: un traitement de recours dans la maladie de Still de l'adulte

Au cours de la maladie de Still de l'adulte, des arthrites surviennent chez environ 90 % des patients. Près de 50 % vont développer des arthrites destructrices. Il est fréquent d'observer une résistance aux corticoïdes et méthotrexate. Certains patients peuvent être répondeurs aux anti-TNF, d'autres à l'anakinra, mais certains patients sont très réfractaires. Puéchal *et al.* rapportent les cas de patients traités en France par tocilizumab (TCZ) entre juillet 2006 et juillet 2009 dans le cadre d'une procédure de demande d'ATU [9]. Durant cette période, 14 patients atteints de maladie de Still de l'adulte réfractaire ont été traités par TCZ.

Au moment de la mise en route du TCZ, les doses moyennes de prednisone étaient de 23,3 mg/j et le DAS28 moyen était de 5,61. Sept patients souffraient de fièvre et de rash cutané récurrents. Le TCZ a été administré à des doses variables allant de 5 à 8 mg/kg toutes les 2 ou toutes les 4 semaines (9 patients ont reçu le TCZ à la dose de 8 mg/kg par mois). Au mois 6 du traitement, 11 des 14 patients sont considérés comme répondeurs. Une rémission selon les critères EULAR (DAS28 < 2,6) était obtenue chez 26 % des patients au mois 3 et chez 57 % des patients au mois 6. Un patient a dû

arrêter le traitement du fait de la survenue d'une angiodermite nécrotique, un autre du fait de la survenue de douleurs thoraciques au cours de chaque perfusion, et un troisième du fait de la survenue d'une poussée de la maladie. Aucun épisode infectieux n'est survenu durant la période de 6 mois de traitement. Les manifestations systémiques ont été résolues chez 86 % des patients (6/7). Enfin, les doses de corticoïdes ont pu être réduites de 56 %. Les auteurs concluent que le TCZ est une alternative thérapeutique intéressante dans le traitement des maladies de Still de l'adulte réfractaires aux traitements conventionnels.

## Sclérodémie systémique

### 1. Bosentan et ulcérations digitales de la sclérodémie: un bénéfice confirmé

L'étude RAPIDS-1 avait montré que le bosentan réduisait de 48 % la survenue de nouveaux ulcères digitaux chez les patients ayant un ulcère digital actif ou ayant fait dans les 12 mois qui précèdent un ulcère digital. L'étude RAPIDS-2 est une étude randomisée, double aveugle, réalisée dans 41 centres européens et nord-américains visant à confirmer ces résultats, cette fois uniquement chez des patients ayant un ulcère digital ischémique évolutif à l'inclusion [10]. 98 patients ont reçu le bosentan à la dose initiale de 62,5 mg deux fois/jour pendant 4 semaines, puis ensuite 125 mg deux fois/jour pendant 20 semaines. 90 patients ont été randomisés dans le groupe placebo pour une durée totale de 24 semaines. A la semaine 24, le bosentan était associé à une réduction de 30 % du nombre de nouveaux ulcères digitaux comparativement au groupe placebo (1,9 ± 0,2 vs 2,7 ± 0,3 nouveaux ulcères, p = 0,04). Le bénéfice du bosentan était plus net chez les patients ayant 4 ulcères digitaux ou plus à l'inclusion (2,4 vs 4,4 nouveaux ulcères, p = 0,02). Il n'a été retrouvé aucun bénéfice du bosentan sur la cicatrisation des ulcères. La tolérance du bosentan a été

bonne avec 12,5 % d'élévation des transaminases tous rapidement résolutive. Le bosentan peut être proposé aux patients atteints de sclérodémie systémique avec ulcères digitaux multiples et récidivants.

## 2. La capillaroscopie peut-elle prédire le risque d'ulcère digital dans la sclérodémie systémique ?

Les patients atteints de sclérodémie systémique ont une vasculopathie qui aboutit à l'obstruction des petits vaisseaux expliquant le phénomène de Raynaud et le risque de trouble trophique digital. La microangiopathie sclérodémique peut être bien évaluée en capillaroscopie, mais il n'y a aujourd'hui pas encore de score capillaroscopique consensuel. Smith *et al.* ont étudié en capillaroscopie 71 patients sclérodémiques consécutifs [11]. Le nombre de capillaires par millimètre a été évalué en sectorisant chaque bordure d'ongle en 4 segments de 1 mm. Les auteurs ont établi un score semi-quantitatif. Le nombre normal de capillaires varie de 9 à 14/mm. On considère un score à 0 s'il n'y a pas de diminution du nombre de capillaires de plus de 33 %, un score à 1 s'il y a au moins 33 % de diminution du nombre de capillaires par rapport à la normale (9/mm), un score à 2 s'il y a une diminution de 33 à 66 % du nombre de capillaires et un score à 3 s'il y a plus de 66 % de réduction du nombre de capillaires. Un score moyen est ainsi établi pour l'ensemble des doigts. Leur étude a démontré qu'il suffisait d'analyser un des champs médians

pour chaque ongle de chaque doigt à l'exception des pouces pour avoir une idée du risque de maladie ulcéreuse digitale présente ou à venir. Un score moyen de perte de capillaires de 1,67/mm a été identifié en analyse de ROC comme étant le meilleur *cut-off* prédictif avec un ratio positif de probabilité de 2,46/2,32 et négatif de 0,39/0,43. La capillaroscopie périunguéeale a donc non seulement un intérêt diagnostique dans la sclérodémie systémique, mais aussi un intérêt prédictif du risque d'ulcère digital.

La période été 2010-été 2011 aura été riche de données nouvelles en matière de stratégies thérapeutiques. Le belimumab constitue le premier biomédicament approuvé dans une maladie systémique auto-immune. Le rituximab pourrait être le deuxième dans les vascularites à ANCA dans les 12 à 24 mois qui viennent. L'utilisation du tocilizumab pourrait aller au-delà de son AMM actuelle, les résultats obtenus dans la maladie de Still de l'adulte réfractaire paraissent particulièrement encourageants.

### Bibliographie

1. NAVARRA SV, GUZMAN RM, GALLACHER AE *et al.* Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2011; 26: 721-731.
2. SCHAIER M, SCHOLL C, SCHARPF D *et al.* Proton pump inhibitors interfere with the immunosuppressive potency of mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)*, 2010; 49: 2 061-2 067.
3. TERRIER B, AMOURA Z, RAVAUD P *et al.* Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum*, 2010; 62: 2 458-2 466.
4. GEYER JT, DESHPANDE V. IgG4-associated sialadenitis. *Curr Opin Rheumatol*, 2011; 23: 95-101.
5. WALSH M, MERKEL PA, MAHR A *et al.* Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010; 62: 1 166-1 173.
6. HIEMSTRA TF, WALSH M, MAHR A *et al.* Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010; 304: 2 381-2 388.
7. VALIYIL R, CASCIOLA-ROSEN L, HONG G *et al.* Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis Care Res*, 2010; 62: 1 328-1 334.
8. MAMMEN AL, CHUNG T, CHRISTOPHER-STINE L *et al.* Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 713-721.
9. PUECHAL X, DEBANDT M, BERTHELOT JM *et al.* Tocilizumab in refractory adult Still's disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011; 63: 155-159.
10. MATUCCI-CERINIC M, DENTON CP, FURST DE *et al.* Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 32-38.
11. SMITH V, DE KEYSER F, PIZZORNI C *et al.* Nailfold capillaroscopy for day-to-day clinical use: construction of a simple scoring modality as a clinical prognostic index for digital trophic lesions. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 180-183.

L'auteur a déclaré avoir perçu au cours de ces 12 derniers mois des honoraires des laboratoires suivants : Actelion, GSK, Roche.