



**HAL**  
open science

# L'inhibition de l'époxyde hydrolase soluble : un futur traitement de l'atteinte vasculaire cutanée de la sclérodermie

Pierre-Alex Serreau

► **To cite this version:**

Pierre-Alex Serreau. L'inhibition de l'époxyde hydrolase soluble : un futur traitement de l'atteinte vasculaire cutanée de la sclérodermie. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01643625

**HAL Id: dumas-01643625**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01643625>**

Submitted on 21 Nov 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE ROUEN**  
**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

2017

N°

**THÈSE**  
**pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 9 juin 2017

par

SERREAU Pierre-Alex

Né le 25/10/1990 à POISSY (78)

**L'inhibition de l'époxyde hydrolase soluble : un futur  
traitement de l'atteinte vasculaire cutanée de la sclérodermie**

Président du jury : BELLIEN, Jérémy, docteur en Pharmacie  
Membres du jury : BOUNOURE, Frédéric, docteur en Pharmacie  
BEAUCAMP, Benoît, docteur en Pharmacie

## **REMERCIEMENTS**

Cette thèse conclue mes études de Pharmacie, dont les années furent riches en émotions. Je souhaite ici adresser quelques remerciements aux personnes ayant contribué au plaisir que j'ai ressenti durant ces années.

### **À Jérémy Bellien et Frédéric Bounoure,**

Comment ne pas commencer par vous ? Depuis mon stage hospitalier de 5<sup>ème</sup> année, vous m'avez accompagné et guidé tout au long de cette thèse. Merci pour tous vos conseils, toujours éclairés et expliqués. Merci pour votre disponibilité et votre sympathie de chaque instant !

### **À Benoît Beaucamp,**

Après t'avoir accompagné à ton mariage en tant que garçon d'honneur, c'est avec un immense plaisir que j'ai accueilli ton acceptation à être un des membres de mon jury. Merci infiniment Benoît ! Pour tout !

### **À Thomas Duflot, Clothilde Roche, Mohamed Skiba et Nicolas Milon,**

Vous m'avez apporté votre aide technique durant ce que j'appelais mes "journées labo". Merci pour votre soutien et votre temps !

### **À Michaela Iacob, Robinson Joannides, Frédéric Rocca et Julien Wills,**

Vous côtoyer durant 6 mois au sein de la Pharmacologie Clinique fut un réel plaisir. Merci pour votre bonne humeur quotidienne !

### **À l'ensemble de mes professeurs de la faculté de Pharmacie de Rouen,**

Merci infiniment pour les enseignements prodigués au cours de ces années d'études. Vous avez contribué à m'apprendre un métier merveilleux.

**À Pascal Jean, Laurence Theillier, Anis Rezigue, ainsi qu'à l'ensemble des personnes que j'ai pu côtoyer lors de mes stages chez Didactic, Boehringer Ingelheim et Bristol-Myers Squibb,**

Le milieu de l'industrie pharmaceutique que vous m'avez fait découvrir m'a considérablement ouvert l'esprit, sur un monde qui m'était jusqu'alors inconnu. Merci pour votre bienveillance et pour tous vos conseils !

**À Caroline Mascret, Sylvain Forget, ainsi qu'à l'intégralité de la promo 2015/2016 du Master Marketing Pharmaceutique de la faculté de Châtenay-Malabry,**

Plus qu'une ouverture d'esprit, c'est une véritable révolution personnelle que vous m'avez fait vivre pendant 1 an ! Merci à tous pour vos rires, pour vos conseils et pour tous les souvenirs que nous partageons !

**À Elizabeth Marchal ainsi qu'à toutes les personnes extraordinaires (qui soient parties ou restées) de la désormais Pharmacie d'Esneval : Aurélie, Charlotte, Cindy, Juliette, Marjory, Marjorie, Martine, Nathalie, Pauline et Pauline,**

Je ne trouverais sans doute jamais les mots pour vous exprimer ma gratitude et mon affection. Durant 6 années, nous avons travaillé et nous avons ri ensemble. Vous m'avez façonné professionnellement et, à mon corps défendant, personnellement. Ce que vous m'avez appris, jamais je ne l'oublierai ! Merci d'être tel que vous l'êtes !

**Aux équipes des pharmacies Duran, Gandon-Jouet et Plaisance,**

Merci pour m'avoir à chaque fois accueilli et formé avec une extrême sympathie.

**À tout le groupe des Super-Pharmaciens : Justine, Charlotte, Marine, Aude, Alexandre, Caroline, Guillaume, Anne-Sophie, Elodie, Quentin et Astrid,**

Que de bons moments passés en votre compagnie durant toutes ces années ! Le meilleur, c'est que l'on va continuer à se voir pendant longtemps encore !! Merci à tous pour tout ce que nous avons partagé !

**À Pierre,**

Binôme de TP et "pilote adverse" en 2<sup>ème</sup> année, nous avons partagé par la suite bien plus que quelques bouteilles de vin ! Merci d'avoir su me donner le sourire à chaque instant !

**À Aurélie, Benoît, Florian, Marine et Lise,**

Merci pour les nombreux et intenses moments que nous avons vécus ensemble ! À la fac ou ailleurs, nous ne nous sommes jamais ennuyés pour peu que nous fussions ensemble. Merci pour tout !

**À Morgane,**

À peine 4 ans que l'on se connaît et déjà, on sait que cela durera ! Merci pour tous ces merveilleux moments, ton Altesse !

**À Vianney,**

Dire que nous avons grandi ensemble est un euphémisme ! À mon plus vieil, mon plus fidèle et mon plus cher ami, merci d'avoir été et d'être encore là à chaque instant !

**À l'ensemble des membres du CA de l'Amicale du Pensionnat Jean-Baptiste de la Salle de Rouen,**

Depuis près de 4 ans, chacune de nos rencontres me ravit ! Qu'il en soit ainsi encore longtemps ! Bien amicalement, merci !

**À mes parents, à mes frères, à ma sœur, à mes grands-parents et à l'ensemble de ma famille,**

Pour m'avoir accompagné et soutenu dans tous mes projets depuis... eh bien, toujours ! Pour m'avoir apporté un soutien psychologique immense et parfois un brin taquin durant l'écriture de cette thèse.

Merci à mon entourage le plus précieux !

**À tous mes amis que je n'ai pas encore nommés mais qu'il m'est impossible  
d'oublier,**

Mes plus sincères et mes plus amicaux remerciements !

**L'UNIVERSITÉ DE ROUEN ET L'UFR DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN N'ENTENDENT DONNER AUCUNE APPROBATION NI IMPROBATION AUX OPINIONS ÉMISES DANS CETTE THÈSE. CES OPINIONS SONT PROPRES À LEURS AUTEURS.**

# **LISTE ACTUALISÉE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE L'UFR DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

**DOYEN :** Professeur Pierre FREGER

**ASSESEURS :** Professeur Michel GUERBET  
Professeur Benoit VEBER  
Professeur Pascal JOLY  
Professeur Stéphane MARRET

## **I – MEDECINE**

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT ANCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (détachement)	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (sumombre)	HCH	Épidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DIFIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Me Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique – Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Franck DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique – Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie – Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (sumombre)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie

Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie – Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (sumombre)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (détachement)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie

Mr Christian THUILLEZ (sumombre)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (sumombre)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëticia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique

Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN HCN Anatomie  
Mr David WALLON HCN Neurologie

### **PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

Mr Thierry WABLE UFR Communication

## **II – PHARMACIE**

### **PROFESSEURS**

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

### **MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

Mme Cécile BARBOT Chimie Générale et Minérale

Mr Jérémy BELLJEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE-BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale



**III – MEDECINE GENERALE**

**PROFESSEUR**

Mr Jean-Loup HERMIL                      UFR    Médecine Générale

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

Mr Emmanuel LEFEBVRE                      UFR    Médecine Générale

Mme Elisabeth MAUVIARD                      UFR    Médecine Générale

Mr Philippe NGUYEN THANH                      UFR    Médecine générale

**MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE A MI-TEMPS**

Mr Pascal BOULET                      UFR    Médecine générale

Mr Emmanuel HAZARD                      UFR    Médecine générale

Mme Lucile PELLERIN                      UFR    Médecine générale

Mme Yveline SEVRIN                      UFR    Médecine générale

Mme Marie-Thérèse THUEUX                      UFR    Médecine générale

**ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS**

**PROFESSEURS**

Mr Serguei FETISSOV (med)                      Physiologie (ADEN)

Mr Paul MULDER (phar)                      Sciences du Médicament

Mme Su RUAN (med)

Génie Informatique

### **MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Sahil ADRIOUCH (med)

Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)

Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine CLEREN (med)

Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain FRAINEAU (phar)

Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline GAILDRAT (med)

Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas GUEROUT (med)

Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel LETELLIER (med)

Physiologie

Mme Christine RONDANINO (med)

Physiologie de la reproduction

Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric PASQUET

Sciences du langage, orthophonie

Mme Isabelle TOURNIER (med)

Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

HCN – Hôpital Charles Nicolle

HB – Hôpital de Bois-Guillaume

CB – Centre Henri Becquerel

CHS – Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR – Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

## TABLE DES MATIÈRES

1. Introduction .....	20
2. La sclérodermie .....	20
2.1. Qu'est-ce que la sclérodermie ? .....	20
2.1.1. Définition .....	20
2.1.2. Épidémiologie .....	20
2.1.3. Étiologie .....	21
2.1.4. Évolution .....	23
2.1.5. Aspects génétiques .....	24
2.2. Manifestations cliniques .....	24
2.2.1. Sclérodermie cutanée localisée .....	24
2.2.2. Sclérodermie systémique .....	26
2.2.3. Sclérodermie systémique limitée, ou syndrome CREST .....	28
2.2.4. Sclérodermie systémique diffuse, ou sclérose systémique .....	30
2.3. Diagnostic .....	34
2.3.1. Diagnostic .....	34
2.3.2. Examens complémentaires .....	36
2.3.3. Diagnostics différentiels .....	36
2.4. Traitements actuels, prise en charge et prévention .....	37
2.4.1. Sclérodermie cutanée localisée .....	37
2.4.2. Sclérodermie systémique .....	37
2.4.2.1. Traitement de l'aspect auto-immun .....	37
2.4.2.2. Traitement des symptômes .....	38
2.4.3. Bénéfices, risques et conséquences des traitements pour la vie du patient au quotidien .....	48
2.4.4. Les anticorps monoclonaux .....	49
3. Les EETs et les inhibiteurs de la sEH .....	50
3.1. L'endothélium vasculaire .....	50
3.2. Synthèse des EETs, action biologique et dégradation par la sEH .....	51
3.3. Les inhibiteurs de la sEH .....	53
3.3.1. Structure .....	53

3.3.2. Propriétés thérapeutiques.....	54
3.3.3. Toxicité et effets indésirables .....	55
3.3.4. Développement clinique.....	55
4. Effets des inhibiteurs de la sEH sur la microperfusion cutanée .....	57
5. Conclusion .....	60

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1. Auto-anticorps antinucléaires au cours des sclérodermies systémiques.

Tableau 2. Recommandations HAS 2009 – Traitements pharmacologiques de la sclérodermie – Doigts et appareil locomoteur.

Tableau 3. Recommandations HAS 2009 – Traitements pharmacologiques de la sclérodermie – Système digestif.

Tableau 4. Recommandations HAS 2009 – Traitements pharmacologiques de la sclérodermie – Crise rénale sclérodermique.

Tableau 5. Recommandations HAS 2009 – Traitements pharmacologiques de la sclérodermie – Atteintes cardiaques.

Tableau 6. Recommandations HAS 2009 – Traitements pharmacologiques de la sclérodermie – Pneumopathie infiltrante diffuse.

Tableau 7. Recommandations HAS 2009 – Traitements pharmacologiques de la sclérodermie – HTAP.

Tableau 8. Recommandations HAS 2009 – Traitements pharmacologiques de la sclérodermie – Traitement de fond.

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1. Physiopathologie de la sclérodermie.

Figure 2. Morphée.

Figure 3. Bande scléro-atrophique.

Figure 4. Syndrome de Raynaud.

Figure 5. Sclérodactylie.

Figure 6. Calcinose.

Figure 7. Télangiectasies.

Figure 8. Paroi vasculaire.

Figure 9. Formation des EETs à partir de l'acide arachidonique.

Figure 10. Dégradation des EETs en DHETs par la sEH.

Figure 11. Structure de quatre inhibiteurs de la sEH.

Figure 12. Augmentation du flux sanguin chez les patients sains.

Figure 13. Augmentation du flux sanguin chez les patients insuffisants cardiaques.

## **1. INTRODUCTION**

La sclérodermie est une maladie auto-immune rare, touchant environ en France 1 personne sur 5 000. Il s'agit ainsi d'une maladie rare fréquente. Chez les patients sclérodermiques, la peau est majoritairement touchée, d'où le nom de cette pathologie, provoquant des gênes au quotidien. Dans les formes les plus graves, fort heureusement rarissimes, où la maladie s'étend aux organes internes, le pronostic vital du patient peut être mis en jeu. Si le traitement spécifique à cette maladie est pour le moment inconnu, les premiers symptômes peuvent être pris en charge, encore que les traitements actuellement utilisés ne soient guère efficaces.

Dans cette thèse, nous détaillerons ce qu'est la sclérodermie, et particulièrement en quoi constituent ses manifestations physiques. Nous continuerons ensuite par la description des EETs, ou acides époxyeicosatriénoïques, et en quoi le fait de les préserver peut être intéressant pour soulager les manifestations cutanées de la sclérodermie.

## **2. LA SCLÉRODERMIE<sup>1</sup>**

### **2.1. Qu'est-ce que la sclérodermie ?<sup>1</sup>**

#### **2.1.1. Définition<sup>1</sup>**

Sclérodermie est un mot nous venant du grec *sclero* (dur) et *dermis* (peau) et signifie ainsi "peau dure". La sclérodermie est une maladie rare auto-immune qui se caractérise en effet principalement par un durcissement de la peau. Il existe deux grandes formes de sclérodermie. Elle peut rester circonscrite à certaines zones cutanées, et est ainsi dite "localisée". Cependant, elle peut également être plus diffuse et toucher certains organes internes, comme les reins, le cœur, les muscles, le tube digestif, etc. Ces organes subissent le même durcissement que la peau et la sclérodermie est ici dite "systémique".

#### **2.1.2. Épidémiologie<sup>1,2</sup>**

Selon les études d'épidémiologie, la prévalence de la sclérodermie dans la population est d'environ 158 cas par million d'individus. Aux États-Unis et en Océanie, elle serait d'environ 200 cas par million, contre 20 à 80 cas par million en Asie, mais cette dernière évaluation est probablement sous-estimée.

Exceptionnelle chez l'enfant, la sclérodermie se déclare en général entre 40 et 50 ans.

Les femmes sont majoritairement touchées par rapport aux hommes (4 femmes pour 1 homme environ).

Elle semble être plus fréquente chez les personnes utilisant certains produits chimiques ou chez les mineurs.

### **2.1.3. Étiologie<sup>1,3,4,5</sup>**

Les origines exactes de la sclérodermie sont assez peu connues. Il s'agit cependant d'une maladie auto-immune.

Dans le cas d'une maladie auto-immune, les défenses immunitaires de l'organisme, sensées normalement protéger l'individu contre les agressions issues du milieu extérieur (notamment virus, bactéries, etc.), se retournent contre lui et l'attaquent.

L'élément déclencheur de la réaction auto-immune est inconnu. Il est probable que la maladie puisse se déclarer suite à un choc émotionnel. Parfois, la sclérodermie est liée à l'utilisation de certaines substances chimiques (silice, solvants, métaux lourds, hydrocarbures, etc.). Si elle est associée à une exposition à la silice, la sclérodermie est considérée comme une maladie professionnelle. Les secteurs professionnels quant à l'exposition à la silice microcristalline sont les suivants :

- Mines, carrières de roche, creusement de tunnels
- Fonderies, maçons fumistes
- Travaux publics, bâtiments, pierres
- Verre, cristallerie, bijouterie
- Céramique, faïence, porcelaine, sanitaire
- Briques réfractaires
- Utilisation d'abrasifs
- Prothèses dentaires, optique
- Caoutchouc

L'étude de Haustein *et al* (1998) précise que l'inhalation de dioxyde de silicium modifie les réponses humorale et cellulaire (liées aux lymphocytes T). Cela résulte en une stimulation des macrophages, conduisant à une synthèse de collagène.

L'étude de Bovenzi *et al* (1995) indique que les solvants, de par leur inhalation et leur pénétration cutanée, dénaturent les protéines ou perturbent leurs liaisons, ceci entraînant

une réponse humorale et cellulaire, et ainsi une stimulation des macrophages et une synthèse de collagène.

Il semblerait apparaître, au vu des dernières recherches, que les fibroblastes soient stimulés, de manière permanente, par un facteur, pour le moment inconnu. Les recherches s'orientent vers un virus, un toxique, ou un auto-anticorps.

Les mécanismes physiologiques connus de la sclérodermie sont décrits dans la Figure 1.

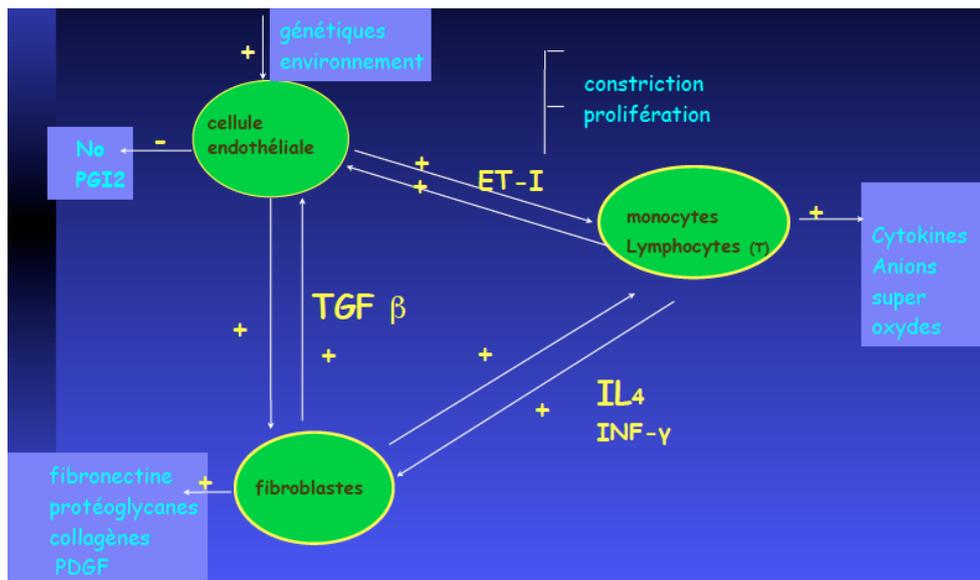


Figure 1. Physiopathologie de la sclérodermie.<sup>3</sup>

Les cellules endothéliales, stimulées, sécrètent de l'endothéline-I (ET-I), qui à son tour stimule les monocytes et lymphocytes.

Il apparaît ainsi qu'une stimulation excessive des monocytes et des lymphocytes T conduit à une surproduction d'interleukine-4 (IL-4) et d'interféron-γ (INF-γ), lesquels activent les fibroblastes qui produisent ainsi davantage de collagène (plus d'autres substances). Le transforming growth factor-β (TGF-β), sécrété par les lymphocytes T et par les fibroblastes, stimulent à la fois les cellules endothéliales et les fibroblastes eux-mêmes.

La réaction auto-immune due à la sclérodermie se traduit par une inflammation du tissu conjonctif. Le rôle naturel de ce tissu est d'assurer la cohésion des organes entre eux, ainsi que celle des différentes parties d'un même organe.

Le tissu conjonctif, ainsi agressé, réagit en produisant d'importantes quantités de collagène, fibre résistante constituant l'armature du tissu conjonctif.

Le collagène est une substance naturellement présente dans tous les organes (tendons, peau, paroi des vaisseaux, etc.). Il intervient également dans la réparation des organes (on parle alors de tissu cicatriciel).

Dans le cas d'une sclérodémie, le collagène est produit en excès, provoquant une fibrose dans les organes impliqués. Le terme fibrose est utilisé en référence à l'aspect que prennent les tissus touchés : fibreux et rigide.

L'épaississement de la paroi de certains vaisseaux peut provoquer leur obstruction, ceci ayant pour grave conséquence la diminution voire la suppression des apports en oxygène et en nutriments provenant du sang.

#### **2.1.4. Évolution<sup>1</sup>**

Selon les patients, la sclérodémie ne connaîtra pas la même évolution. Cette dernière dépendra de la forme de la pathologie (localisée ou systémique, cf. 2.2), ainsi que des organes touchés et de son degré d'agressivité.

Le pronostic associé à la sclérodémie localisée est le plus favorable. De manière générale, l'évolution de la maladie s'arrête au bout de quelques années ; peuvent subsister certaines marques, n'occasionnant que de légers problèmes esthétiques. Des rechutes, bien que rares, peuvent survenir. En cas de sclérodémie en bandes, les lésions peuvent s'étendre aux os et muscles sous-jacents. Cela peut provoquer une dégradation musculaire ou ralentir la croissance du membre touché, ceci engendrant des gênes quotidiennes dans la vie des personnes malgré tout guéries, telles qu'une difficulté à la marche.

Les personnes atteintes de sclérodémie systémique le sont, malheureusement, à vie. En revanche, les traitements symptomatiques permettent souvent une stabilisation de la maladie, voire parfois de faire régresser ces symptômes.

Le syndrome CREST (cf. 2.2.3) est le plus souvent stable des années durant, n'évoluant que très rarement vers des atteintes d'autres organes. Cependant, s'il s'agit d'une forme systémique, une surveillance accrue est nécessaire. En effet, si un organe vital (le cœur ou les poumons, par exemple) est atteint, le pronostic vital est engagé.

Il peut arriver, fort heureusement rarement, que le patient atteint de sclérodermie soit atteint d'une autre pathologie auto-immune (un lupus par exemple). Les complications liées à cette dernière s'ajoutent alors à celles de la sclérodermie.

### **2.1.5. Aspects génétiques<sup>1,6</sup>**

S'il semble apparaître que la présence de certains gènes chez des individus peut prédisposer à la pathologie, il est en outre certain, au vu des connaissances scientifiques actuelles, que la sclérodermie n'est pas transmise des parents vers l'enfant. On ne peut donc pas parler, dans le cas de la sclérodermie, de maladie génétique.

Les gènes impliqués sont ceux régulant les processus fibrotiques, en particulier la voie de régulation du TGF- $\beta$ , les gènes SPARC (Secreted Protein Acid and Rich in Cystein) et FBN 1 (Fibrillin 1).

## **2.2. Manifestations cliniques<sup>1</sup>**

Selon les personnes, les manifestations cliniques de la sclérodermie seront très différentes. Les symptômes les plus généralement retrouvés sont un phénomène de Raynaud (trouble de la circulation au niveau des doigts), un durcissement de la peau au niveau des doigts et du visage. Le degré de sévérité de la sclérodermie sera caractérisé en fonction de l'ampleur de l'atteinte et des organes touchés.

### **2.2.1. Sclérodermie cutanée localisée<sup>1,7,8</sup>**

Il s'agit de la forme la moins grave de la maladie. Les lésions sont ici restreintes à la peau. La sclérodermie cutanée localisée peut se manifester via des plaques ou de larges bandes. On parle alors respectivement de morphées (Figure 2) et de sclérodermie linéaire (Figure 3).

Cette forme de la sclérodermie débute par l'apparition, sur certaines parties du corps (membres, visage...), de zones de peau dure et sèche.



Figure 2. Morphee.<sup>7</sup>

Les morphee sont caracte risees par leur aspect rond ou ovale et peuvent se retrouver sur n'importe quelle zone du corps. Elles sont de tailles variables, de couleur souvent blanche nacree et entourees d'un halo rouge violace. La peau est durcie, plisse difficilement, et semble e tre solidaire des muscles situes au-dessous. La zone est rendue imberbe par la plaque. Dans certains cas, les malades presentent de nombreuses petites taches brillantes au niveau du cou et du decollete. On parle dans ce cas de sclerodermie en gouttes.

La sclerodermie lineaire se manifeste quant a elle par l'apparition de bandes de peau seche, principalement au niveau du visage (front), du cuir chevelu, du thorax, des bras et des jambes.



Figure 3. Bande sclero-atrophique.<sup>8</sup>

Dans cette forme de la maladie, la peau durcie ne peut pas être pincée. Les lésions ont parfois une forme caractéristique, "en coup de sabre", creusées et allongées. Il peut arriver, dans certains cas, que la sclérodermie linéaire atteigne des zones plus profondes, notamment les muscles et les os sous-jacents aux lésions cutanées. Cela peut provoquer de nombreux problèmes, notamment des troubles de la croissance et une diminution du volume musculaire du membre atteint, des difficultés à effectuer certains mouvements, ou encore une augmentation du volume de l'os du membre atteint. En général, la sclérodermie en bandes (linéaire) est retrouvée chez les enfants.

Dans la plupart des cas, la sclérodermie localisée cesse dans les deux ans suivant le début de la maladie et les lésions ne s'étendent pas à d'autres régions du corps. Cependant, il arrive que cela dure des années et que certaines lésions demeurent plus marquées (plus foncées ou plus claires), même après la fin de l'inflammation.

### **2.2.2. Sclérodermie systémique<sup>1,9,10</sup>**

Cette forme de la sclérodermie provoque dans un premier temps des atteintes cutanées au niveau des mains, et occasionnellement des avant-bras, des pieds et du visage.

L'atteinte des mains se caractérise souvent par un phénomène de Raynaud (Figure 4), pouvant survenir jusqu'à une dizaine d'années avant les autres manifestations.



Figure 4. Syndrome de Raynaud.<sup>9</sup>

Un phénomène de Raynaud se caractérise, de manière successive, par une pâleur, un bleuissement, un engourdissement des doigts, puis par une rougeur intense et douloureuse, survenant en réponse au froid ou au stress. Ce phénomène est dû à un spasme vasculaire (constriction des vaisseaux sanguins) au niveau des doigts, ceci gênant la circulation du sang. Bien que ces épisodes durent en général de quelques minutes à quelques heures, il peut arriver que les mains restent de manière permanente

froides, blanches ou bleues lors d'une exposition au froid. En général, le phénomène de Raynaud atteint les deux mains, de manière symétrique. Cependant, il peut également toucher les pieds, le nez, la langue ou les oreilles.

95 % des gens atteints de sclérodermie systémique souffrent d'un syndrome de Raynaud.

Au niveau des mains (et plus rarement des pieds), la peau des doigts est comme tendue, donnant un aspect boudiné (Figure 5).



Figure 5. Sclérodactylie.<sup>10</sup>

Les plis cutanés finissent d'ailleurs ici par disparaître, de même que les poils. Dû au toucher sec et rugueux de la peau, on parle ici de sclérodactylie (étymologiquement, "doigt dur"). Les ongles raccourcissent et peuvent dans certains cas finir par tomber, donnant ainsi aux doigts une forme affinée à l'extrémité. Toutes ces tensions au niveau des doigts rendent difficile voire impossible la mise en jeu de leurs articulations ; les doigts restent courbés. Le temps de cicatrisation des éventuelles plaies se voit allongé. Il peut également arriver que des ulcérations surviennent aux extrémités des doigts.

La sécheresse cutanée et l'affinement de la peau en résultant provoquent des dommages similaires au niveau du visage. La peau se tendant, les plis disparaissent. Le visage devient inexpressif et prend un aspect de masque. La sécheresse cutanée provoque également, à terme, un amincissement du nez et des lèvres, autour desquelles de petits plis apparaissent. L'ouverture de la bouche devient en conséquence plus contrainte.

La sclérodermie systémique évolue assez rapidement vers l'une de ses deux formes prédominantes : la sclérodermie systémique limitée, également appelée syndrome CREST, ou la sclérodermie systémique diffuse.

### 2.2.3. Sclérodermie systémique limitée, ou syndrome CREST<sup>1,11,12</sup>

Lors d'un syndrome CREST, d'autres signes cliniques accompagnent les atteintes des mains. Les lettres CREST correspondent en effet aux initiales de cinq symptômes retrouvés fréquemment dans cette forme de sclérodermie : calccinose (Figure 6), phénomène de Raynaud, dysfonctionnement œsophagien, sclérodactylie et télangiectasie (Figure 7). À noter que ces signes cliniques ne sont pas nécessairement tous retrouvés chez un même patient.

Calcinose :



Figure 6. Calcinose.<sup>11</sup>

De cause inconnue, ce symptôme correspond à de légers dépôts de calcium sous-cutanés. Ces dépôts sont majoritairement localisés au niveau des doigts, des coudes et des genoux, mais peuvent être retrouvés dans d'autres zones du corps. Bien qu'ils puissent se sentir ou se voir directement à l'œil nu, il est possible qu'ils ne se révèlent qu'après avoir passé une radiographie. Les dépôts calciques peuvent s'inflammer, provoquant rougeur et douleur au niveau de la zone concernée. Il peut arriver que ces dépôts s'infectent, particulièrement dans le cas où ils en arrivent à percer la peau. Enfin, les dépôts calciques ont tendance à se fistuler spontanément. La phase précédant la fistulation étant douloureuse, elle peut nécessiter une intervention chirurgicale, par un praticien au fait de la sclérodermie.

Phénomène de Raynaud :

Lorsqu'un épisode de ce phénomène survient, les zones concernées (extrémités telles que les doigts, les orteils ou le nez) deviennent blanches, parfois bleues, et un engourdissement s'y fait ressentir. Consistant en une vasoconstriction locale,

l'apparition de ce phénomène peut être déclenchée par une variation de température, le froid, ou encore par une émotion intense ou le tabagisme. De durée très variable, les crises ont tendance à gagner en intensité avec le temps.

#### Dysfonctionnement œsophagien :

Dans son fonctionnement normal, l'œsophage conduit, par des contractions légères et régulières, les aliments depuis la bouche jusqu'à l'estomac. Lorsque les muscles de l'œsophage sont atteints par la sclérodermie, le fait d'avaler peut constituer une gêne, parfois accompagnée de douleur. Outre les ballonnements ou nausées que peuvent ressentir certaines personnes, un reflux gastro-œsophagien (RGO) peut être constaté. Un RGO consiste en une "fuite par le haut" d'acide stomacal, souvent en période postprandiale. Cela provoque de douloureuses brûlures au niveau de l'œsophage.

#### Sclérodactylie :

Comme il l'a été précisé précédemment, la sclérodactylie consiste en un épaissement de la peau des doigts des mains. Lorsque la sclérodermie évolue en CREST, ce type de lésion reste en général circonscrit aux mains et peut, bien que rarement, être également retrouvé aux niveaux des pieds, du cou et du visage.

#### Télangiectasie :



Figure 7. Télangiectasies.<sup>12</sup>

Ce symptôme est retrouvé chez une grande partie des patients atteints de sclérodermie, et plus spécifiquement lorsque cette dernière évolue vers un syndrome CREST. Une télangiectasie est une dilatation de petits vaisseaux cutanés, provoquant l'apparition de fines taches (ou lignes) d'une couleur allant du rouge au violet, et d'une taille variant de quelques millimètres à quelques

centimètres. Les tégangiectasies sont le plus souvent retrouvées au niveau des mains et du visage.

Un patient atteint de syndrome CREST verra son état évoluer sur plusieurs dizaines d'années. Bien que les symptômes associés ne s'étendent généralement pas aux autres organes, certains patients peuvent également développer une hypertension pulmonaire.

#### **2.2.4. Sclérodémie systémique diffuse, ou sclérose systémique<sup>1</sup>**

À la différence des formes limitées, les premiers symptômes de la sclérodémie systémique diffuse se manifestent très rapidement, quelques mois après l'apparition du syndrome de Raynaud. Comme pour les formes limitées, le durcissement cutané apparaît premièrement aux niveaux des doigts et du visage, avant de se répartir sur l'ensemble du corps. La gravité des atteintes cutanées varie énormément selon les individus. Souvent, la sclérodémie s'étend à d'autres organes, tels que les reins, le système digestif, le cœur ou les poumons.

La sclérodémie systémique diffuse est la forme de la maladie la plus sévère, dû au fait qu'elle atteint des organes internes. Fort heureusement, la majeure partie des patients ne souffre pas de la totalité des symptômes possibles, décrits ci-après.

Atteinte cutanée :

Cette atteinte porte, comme son nom l'indique, sur la peau du sujet. L'ensemble du corps peut être touché (membres, tronc, tête et cou), avec un développement s'étalant de quelques semaines à plus d'une année. Le patient peut être sujet à des démangeaisons.

On retrouve fréquemment des tégangiectasies au niveau du visage, des lèvres, de la langue, du thorax et des doigts.

Le phénomène de Raynaud est, chez ces patients, d'une grande intensité. Dans les cas les plus sévères, le défaut prolongé en circulation sanguine conduit à une nécrose des tissus. Il peut arriver que des ulcérations apparaissent sur les doigts (extrémités et articulations), les coudes, ou les jambes. Ces plaies se soignent difficilement et ont tendance à s'infecter, pouvant entraîner une amputation.

Enfin, environ un tiers des patients atteints de sclérodémie systémique diffuse souffre de troubles de pigmentation de la peau, sous forme de taches claires ou foncées.

Atteinte du tube digestif :

L'appareil digestif est l'ensemble d'organes le deuxième plus fréquemment atteint, puisque 75 à 90 % des patients en souffrent.

L'œsophage, dont l'atteinte peut même être antérieure à l'apparition du syndrome de Raynaud, est l'organe le plus fréquemment et le plus précocement touché.

Les symptômes diffèrent, mais sont fréquemment liés à un RGO. Chez certains patients, peuvent survenir un rétrécissement de l'œsophage et de petites plaies (sous forme d'ulcérations), provoquant de fait des difficultés lors de la déglutition.

De plus, les nerfs et muscles mis en jeu lors du processus de péristaltisme intestinal peuvent être atteints. Bien que rare, ce phénomène engendre des difficultés pour l'organisme à assimiler les éléments nutritionnels du bol alimentaire. Cette difficulté d'absorption est renforcée par le nombre anormalement élevé de bactéries intestinales, dû à la relative stagnation au sein de l'intestin. Le patient peut alors souffrir d'une perte de poids conséquente, ainsi que de symptômes digestifs (diarrhée ou constipation, ballonnements, vomissements, etc.). Les malades les plus sévèrement atteints peuvent alors se retrouver dans un état de dénutrition avancé, avec de nombreuses carences en nutriments essentiels (vitamines ou calcium, par exemple), pouvant se solutionner au moyen d'une nutrition parentérale.

Les nerfs et muscles du rectum et de l'anus peuvent également être atteints. Ceci provoque des douleurs, voire une incontinence anale ; le patient émet alors involontairement des gaz et/ou des selles. Des séances de rééducation musculaire, ou dans certains cas une intervention chirurgicale, permettent de rétablir un meilleur contrôle du patient sur ses muscles.

Atteinte de la bouche :

Du fait que la peau du visage se durcisse, le patient peut ressentir une gêne pour ouvrir la bouche. Cela peut donc être source de difficultés pour l'alimentation ou pour la pratique de soins dentaires.

La sécheresse buccale provoquée par la sclérodermie peut entraîner, outre des gênes en termes de mastication et de déglutition, des brûlures, notamment aux niveaux de la langue et des gencives.

Les atteintes osseuses facilitent quant à elles le déchaussement des dents.

Atteinte osseuse et articulaire :

Les atteintes articulaires dues à la sclérodermie se caractérisent par des douleurs rappelant celles des rhumatismes, majoritairement aux niveaux des poignets, des mains, des genoux et des chevilles. De même que pour les rhumatismes, la souplesse des articulations se trouve amoindrie et la douleur associée peut représenter une réelle gêne au quotidien.

De plus, 25 % des patients souffrent de calcinoses qui peuvent, au niveau des articulations, constituer une importante source de gêne pour les mouvements. Comme nous l'avons vu précédemment (cf. 2.2.3 Syndrome CREST), ces dépôts calcaires, lorsqu'ils s'infectent, peuvent justifier une intervention chirurgicale.

Dû à la sclérodactylie et au syndrome de Raynaud, les lésions aux extrémités des doigts peuvent conduire à une destruction osseuse, voire à une disparition complète des dernières phalanges.

Atteinte musculaire :

De nombreuses personnes atteintes de sclérodermie systémique souffrent de ce type d'affection, caractérisée par des douleurs, voire une faiblesse musculaire, au niveau des épaules, bras, fesses et cuisses.

Atteinte rénale :

Environ 50 % des patients atteints de sclérodermie souffrent d'une atteinte rénale, le plus souvent sans gravité. Pour la majorité des cas, il ne s'agit en effet que d'une légère protéinurie (excrétion de protéines dans les urines, normalement nulle) ou d'une légère hématurie (excrétion de sang dans les urines) invisible à l'œil nu. Ces affections ne sont détectables qu'après analyse des urines du patient. Bien que sans conséquence pour le patient quand elle se limite à cela, l'atteinte rénale peut évoluer.

Il peut arriver que l'atteinte rénale soit découverte suite à un épisode d'hypertension artérielle ou à une élévation de la créatinine sanguine (et donc des protéines). Dans les cas les plus graves, cette atteinte peut provoquer une insuffisance rénale, conduisant à terme à une perte de la fonction rénale.

Un épisode grave, engendrant brutalement une insuffisance rénale, survient chez environ 5 à 10 % des patients atteints de sclérodermie : la crise rénale

sclérodermique. La pression artérielle augmente brusquement ( $> 150/85$  mmHg sur au moins deux mesures au cours des dernières 24h), ce qui peut engendrer de sévères complications au niveau des capillaires cardiaques, cérébraux et oculaires. En effet, la rétine est parfois affectée, et la vision du patient peut s'en trouver perturbée. Cette crise hypertensive reste exceptionnelle chez les patients présentant le syndrome CREST. D'urgence vitale, la crise rénale sclérodermique est aujourd'hui bien prise en charge, notamment par des antihypertenseurs. La survie des patients s'en est trouvée grandement améliorée.

#### Atteinte cardiaque :

Le cœur est un organe souvent atteint lors d'une sclérodermie systémique. En effet, son système d'irrigation est perturbé, ce qui peut engendrer une fibrose, celle-ci occasionnant une perturbation de la contraction cardiaque.

Lorsque le muscle cardiaque est atteint, le patient ne présente généralement pas de symptômes spécifiques. Cependant, les patients peuvent présenter des palpitations cardiaques, un sentiment d'oppression dans la poitrine, ou un essoufflement lors d'un effort physique.

Chez certains patients est retrouvée une péricardite. Il s'agit d'une inflammation du péricarde, la fine membrane enveloppant le cœur. Physiquement, la péricardite se caractérise par une douleur thoracique s'intensifiant lors de l'inspiration et lorsque la personne est couchée sur le dos.

Dans les cas les plus sévères, l'atteinte cardiaque sclérodermique conduit à une insuffisance cardiaque. Il s'agit d'une diminution des capacités du cœur à effectuer son travail de pompe. Chez les patients sclérodermiques, cette insuffisance cardiaque s'ajoute à une augmentation de la pression sanguine dans les vaisseaux pulmonaires.

#### Atteinte pulmonaire :

Comme pour les autres atteintes d'organes, le nombre de patients atteints au niveau du poumon est difficilement quantifiable. Cependant, les spécialistes estiment qu'environ 70 % des patients atteints de sclérodermie systémique diffuse en souffrent.

Le tissu pulmonaire commence par s'inflammer, puis s'épaissit. La respiration est ainsi gênée, et cela se traduit pour les patients par des douleurs thoraciques, une

toux sèche et un essoufflement. La respiration devient d'autant plus difficile que la fibrose pulmonaire s'étend.

Il peut arriver que les artères irrigant les poumons soient atteintes. Ce phénomène touche environ 10 % des malades atteints de sclérodémie systémique. Chez ces personnes, la pression dans l'artère pulmonaire (amenant le sang du cœur droit au poumon) s'élève brusquement. Les problèmes cardiaques qui découlent de ce phénomène limitent les capacités physiques et mettent en jeu le pronostic vital des patients.

Autres atteintes :

Dans le cas où des glandes sécrétrices de fluides (salive, larmes, etc.) sont touchées, on parle de syndrome sec. Une gêne se ressent alors au niveau des endroits touchés. L'utilisation de solutions lubrifiantes peut ici s'avérer utile.

Le système nerveux est très rarement atteint. Lorsque c'est le cas, le nerf trijumeau est le plus majoritairement touché. Il intervient dans la mastication ainsi que dans la sensibilité de la peau du visage. Ces deux aspects physiques se trouvent perturbés. Les autres atteintes nerveuses sont encore plus rares (troubles de l'audition, de l'équilibre, de la mémoire, de la concentration, du langage...).

Enfin, les atteintes hépatiques existent, mais demeurent très rares. On parle ici de cirrhose biliaire primitive, dont les symptômes sont très discrets. Dans les formes avancées, on peut constater un ictère (ou jaunisse, qui correspond à une coloration jaune de la peau).

## **2.3. Diagnostic<sup>1</sup>**

### **2.3.1. Diagnostic<sup>1,13</sup>**

Le patient se rend en premier lieu chez son médecin pour un phénomène de Raynaud ou pour un RGO. Ces symptômes étant trop peu spécifiques et bien souvent isolés pendant plusieurs années, le diagnostic est très difficilement établi rapidement.

Si le patient présente des lésions cutanées, la pose du diagnostic est plus aisée pour le médecin. Il peut pratiquer, à titre de confirmation, une capillaroscopie (méthode indolore permettant de voir les capillaires sanguins au microscope). En cas de sclérodémie, le médecin observera une fibrose de ces petits vaisseaux sanguins.

Une biopsie (prélèvement et analyse) cutanée peut également être effectuée. Cet examen, fréquemment utilisé pour diagnostiquer la sclérodermie, montrera en cas d'atteinte un dépôt anormal de collagène au niveau dermique, un épaissement des parois des vaisseaux (dû à ce dépôt), ainsi que la présence de globules blancs autour des vaisseaux.

Si le patient présente une inflammation, celle-ci pourra être détectée par analyse sanguine, *via* une augmentation de la vitesse de sédimentation et de la concentration en protéine C-réactive (CRP). De plus, s'agissant d'une pathologie auto-immune, des auto-anticorps (créés par l'organisme et agressifs vis-à-vis de ce dernier) peuvent être retrouvés dans ces analyses sanguines. Actuellement, des auto-anticorps ont été détectés chez 95 % des patients atteints de sclérodermie systémique. Selon les atteintes majoritaires de la maladie chez un patient donné, ces auto-anticorps ne seront pas les mêmes. Voici en Tableau 1 certains de ces auto-anticorps, mis en lien avec les symptômes cliniques observés chez les patients concernés.

Tableau 1. Auto-anticorps antinucléaires au cours des sclérodermies systémiques.

<b>Auto-anticorps</b>	<b>Clinique</b>
Anti-Scl70	Formes diffuses de sclérodermie systémique Fibrose pulmonaire
Anti-centromère	Formes limitées de sclérodermie systémique HTAP
Anti-ARN <sub>polymérase</sub>	Formes diffuses de sclérodermie systémique Atteinte rénale
Anti-U3-RNP	HTAP Myosite
Anti-PM-Scl	Chevauchement polymyosite
Anti-UIRNP	Connectivite mixte Formes limitées de sclérodermie systémique Sujets noirs
Anti-Th/To	Formes limitées de sclérodermie systémique HTAP

### **2.3.2. Examens complémentaires<sup>1</sup>**

Après que le diagnostic de sclérodermie sera confirmé, certains examens pourront être effectués, dans le but de surveiller l'évolution de la pathologie et les éventuelles atteintes des organes internes.

Au moment du bilan initial, une fibroscopie (introduction d'une caméra spéciale dans le tube digestif) est réalisée, afin de déterminer la présence ou l'absence d'atteintes au niveau de l'œsophage.

Un scanner du thorax est également exécuté suite au diagnostic de sclérodermie, afin de vérifier l'état du cœur et des poumons. Un électrocardiogramme et une échocardiographie le sont également, permettant ainsi d'évaluer les atteintes cardiaques et pulmonaires. Des explorations fonctionnelles respiratoires sont enfin réalisées, afin de vérifier le fonctionnement des poumons. L'ensemble de ces examens thoraciques est réalisé chaque année.

Dans le cas où le patient se plaindrait de douleurs ou de gênes articulaires, une radiographie peut être effectuée.

### **2.3.3. Diagnostics différentiels<sup>1</sup>**

Le phénomène de Raynaud, constituant fréquemment le premier signe clinique de la sclérodermie, est retrouvé de façon isolée et dans de nombreuses autres pathologies, auto-immunes (lupus érythémateux, syndrome des anti-phospholipides, etc.) ou non. Il ne constitue donc pas, seul, un signe d'alarme.

Les symptômes articulaires, musculaires et les troubles de la déglutition peuvent faire penser à une polymyosite ou à une polyarthrite rhumatoïde, toutes deux étant également des pathologies auto-immunes.

La distinction entre la sclérodermie et ces maladies se fait grâce aux examens précédemment cités, notamment grâce à la présence des auto-anticorps ou aux lésions vasculaires caractéristiques.

## **2.4. Traitements actuels, prise en charge et prévention<sup>1,2,14</sup>**

Il n'existe pas, actuellement, de traitement permettant de guérir la sclérodermie. Seule est possible la prise en charge des symptômes.

Le type de traitement dépendra évidemment de la forme de sclérodermie, ainsi que du degré de sévérité des symptômes. Le traitement résulte souvent d'une combinaison de médicaments et de traitements non médicamenteux, et varie selon le type et la gravité des atteintes.

### **2.4.1. Sclérodermie cutanée localisée<sup>1,14</sup>**

Le traitement consiste en premier lieu à diminuer l'inflammation cutanée, responsable des lésions, quand celle-ci est présente.

La plupart des temps, le traitement est composé de corticoïdes, par voie locale ou orale. Cependant, la maladie cessant souvent son évolution naturellement, l'efficacité de ce type de traitement n'a pas été scientifiquement établie.

En cas d'atteinte des muscles et os, un traitement à base d'immunosuppresseurs peut être envisagé, de même que des séances de kinésithérapie, pouvant aider à limiter les atteintes musculaires et cutanées.

### **2.4.2. Sclérodermie systémique<sup>1,14</sup>**

#### **2.4.2.1. Traitement de l'aspect auto-immun<sup>1,14</sup>**

Dans le cas d'une sclérodermie systémique, le traitement vise à limiter et calmer la réaction auto-immune et l'inflammation.

Chez les patients sclérodermiques, les corticoïdes, bien que couramment utilisés dans les maladies auto-immunes, n'ont montré que peu d'efficacité. Cependant, ils peuvent calmer les douleurs liées aux atteintes musculaires et articulaires.

De ce fait, un traitement immunosuppresseur est régulièrement prescrit, mais n'est pas systématiquement efficace. Il vise à diminuer l'inflammation et à éradiquer les auto-anticorps néfastes. Le cyclophosphamide (0,6-0,7 g/m<sup>2</sup> de surface corporelle) et l'azathioprine sont couramment utilisés. Le méthotrexate, un anti-rhumatismal en général bien toléré, présente de bons résultats quant au traitement des douleurs articulaires et de l'inflammation.

L'hydroxychloroquine, un antipaludéen de synthèse, peut être utilisé pour soulager l'inflammation et les atteintes cutanées. Cette classe de médicament peut ne voir ses effets bénéfiques constatés qu'après plusieurs mois.

Enfin, certains médicaments, destinés à limiter la production de collagène (par exemple colchicine, calcitriol, halofunginone), peuvent également être efficaces chez certains patients.

#### **2.4.2.2. Traitement des symptômes<sup>1,2,14</sup>**

Les affections cutanées de certains patients peuvent être traitées par application locale de dermocorticoïdes (corticoïdes à usage cutané). Concernant les ulcères, des pansements gras ou des hydrocolloïdes peuvent prévenir les infections et favoriser la cicatrisation.

Le traitement chirurgical des calcinose permet leur réduction, en dépit d'une cicatrisation ultérieure difficile. Un traitement par laser peut permettre une diminution de leur taille. Certains médicaments, tels que la warfarine ou la colchicine, pourraient réduire la réaction inflammatoire et les ulcérations aux alentours des calcinose, mais aucune étude suffisamment fiable n'en atteste.

Les ulcères digitaux peuvent être traités localement (détersion, nettoyage, puis pansement occlusif, afin d'obtenir une cicatrisation et d'éviter une surinfection), par médicaments ou par chirurgie. Les traitements par inhibiteur calcique n'ont certes pas démontré d'efficacité dans le traitement des ulcérations digitales, mais présentent une efficacité modeste pour le phénomène de Raynaud. Ils sont donc maintenus. Les analogues de la prostacycline, en dépit de leur faible niveau de preuve d'efficacité scientifique, sont utilisés, en l'absence d'alternative thérapeutique.

Dans les cas de nécrose des tissus, une amputation peut s'avérer nécessaire.

Les spasmes vasculaires dus au phénomène de Raynaud peuvent être atténués par des inhibiteurs calciques (nifédipine, amlodipine, etc.), dû à leur effet anti-spastique. Dans tous les cas, les mains doivent être protégées de manière efficace contre le froid. Actuellement, trois médicaments vasodilatateurs (naftidrofuryl, dihydroergotamine et extraits de *Ginkgo biloba*) et un inhibiteur calcique (nifédipine) présentent une AMM pour le traitement ou l'amélioration du phénomène de Raynaud. L'iloprost (un analogue de la prostacycline), est également indiqué, à raison de 0,05 mg par jour pendant 5

jours, via une administration intraveineuse, dans les "phénomènes de Raynaud sévères avec troubles trophiques en évolution".

Ci-après, au sein du Tableau 2, sont répertoriées les recommandations de la HAS (2009) concernant les traitements pharmacologiques préconisés en cas d'atteintes digitales et de l'appareil locomoteur.

Tableau 2. Recommandations HAS 2009 – Traitements pharmacologiques de la sclérodémie – Doigts et appareil locomoteur.

Traitements pharmacologiques	Situations particulières
<b>Traitements des atteintes spécifiques et atteintes d'organe</b>	
<b><i>Traitement du phénomène de Raynaud</i></b>	
Vasodilatateurs : <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Naftidrofuryl</li> <li>➤ Dihydroergocryptine</li> </ul> Extraits de <i>Ginkgo biloba</i>	
Inhibiteurs calciques (Nifédipine)	Traitement du phénomène de Raynaud
Analogue de la prostacycline (Iloprost IV)	Phénomène de Raynaud sévère avec troubles trophiques en évolution
<b><i>Traitement des ulcères digitaux</i></b>	
Anesthésie locale (crème anesthésiante Emla à 5 % ou Xylocaïne gel à 2 % ou nébulisateur 5 %)	Anesthésie locale avant détersion mécanique d'une hyperhématose (hors AMM).
Protoxyde d'azote	Si anesthésie locale insuffisante
Pansements hydrocolloïdes  Hydrogels Alginates Hydrofibres Tulles neutres Interfaces Films de polyurethane	Utilisation en fonction du type de plaie et du stade de cicatrisation
Pansements à la sulfadiazine argentique	En cas de surinfection superficielle
Drogues vasoactives (Buflomédil IV)	En cas d'ulcération ischémique limitée (hors AMM)
<b><i>Traitement préventif des nouveaux ulcères digitaux</i></b>	
Antagoniste des récepteurs A et B de	Prévention des récurrences d'ulcères digitaux

l'endothéline (Bosentan)	de la sclérodermie
<b><i>Traitement des atteintes de l'appareil locomoteur</i></b>	
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Traitement des arthralgies et arthrites Traitement des poussées inflammatoires de calcinose
Colchicine	Traitement des poussées inflammatoires de calcinose
Corticoïdes	Traitement des arthralgies et arthrites en cas d'échec aux AINS Traitement des atteintes musculaires inflammatoires
Méthotrexate	En cas d'atteinte polyarticulaire inflammatoire (hors AMM)
Hydroxychloroquine Salazopyrine Léflunomide D-pénicillamine	En cas de polyarthrites chroniques résistantes aux traitements précédents (hors AMM)
Infiltrations de corticoïdes	En cas d'atteinte articulaire ou ténosynoviale, ou en cas de syndrome de canal carpien
Immunoglobulines intraveineuses	En cas de myopathie inflammatoire réfractaire aux corticoïdes et au méthotrexate
Bisphosphonates Supplémentation calcique en vitamine D	En cas d'ostéoporose

Les éventuelles atteintes au niveau de l'œsophage peuvent être réduites par des mesures hygiéno-diététiques, comme le fractionnement des repas, mais également par des médicaments réduisant la sécrétion de l'acidité gastrique (inhibiteurs de la pompe à protons : oméprazole et associés, anti-histaminiques H2 : cimétidine et associés) ou protégeant la muqueuse œsophagique.

En cas de prolifération bactérienne au niveau intestinal, un traitement par antibiotique est envisagé, de même qu'un traitement anti-diarrhéique (type loperamide) en cas de diarrhées. Si le patient se trouve dénutri, des compléments alimentaires adaptés seront préconisés en plus.

Les traitements pharmacologiques préconisés par la HAS dans le cadre d'atteintes du système digestif sont indiqués au sein du Tableau 3.

Tableau 3. Recommandations HAS 2009 – Traitements pharmacologiques de la sclérodermie – Système digestif.

Traitements pharmacologiques	Situations particulières
<b>Traitements des atteintes spécifiques et atteintes d'organe</b>	
<i>Traitement des atteintes digestives</i>	
Prokinétiques (dompéridone, métoproclamide)	En cas de RGO En cas de gastroparésie En cas de troubles moteurs intestinaux responsables de syndrome de malabsorption et/ou de pseudo obstruction intestinale
Anti-sécrétoires Inhibiteurs de la pompe à protons	En cas de RGO, d'œsophagite En cas d'estomac pastèque
Erythromycine	En cas de syndrome dyspeptique sévère non amélioré par les prokinétiques
Analogues de la somatostatine (octréotide)	Troubles moteurs responsables de syndrome de malabsorption et/ou de pseudo-obstruction intestinale En l'absence d'amélioration sous prokinétiques
Antibiothérapie orale	Syndrome de malabsorption par pullulation microbienne
Laxatifs	En cas de constipation
Alimentation entérale et parentérale	En cas de dénutrition sévère sur atteinte du grêle ou troubles de la déglutition

Si les reins du patient sont atteints, une réduction de la pression artérielle est capitale, notamment par la prise d'antihypertenseurs tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ramipril et associés). Si la pression artérielle n'est pas contrôlée par l'IEC, un inhibiteur calcique (la nicardipine) sera administré de manière préventive par voie parentérale. Un régime hyposodé sera également recommandé. En cas d'insuffisance rénale terminale, le patient devra être dialysé ou transplanté.

Au sein du Tableau 4 sont répertoriées les recommandations de traitement émanant de la HAS concernant les atteintes rénales associées à la sclérodermie.

Tableau 4. Recommandations HAS 2009 – Traitements pharmacologiques de la sclérodermie – Crise rénale sclérodermique.

Traitements pharmacologiques	Situations particulières
<b>Traitements des atteintes spécifiques et atteintes d'organe</b>	
<i>Traitement de la crise rénale sclérodermique</i>	
Traitement anti-hypertenseur <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ IEC</li> <li>➤ Inhibiteurs calciques par voie parentérale (nicardipine)</li> </ul>	De demi-vie courte À associer précodément aux IEC si la pression artérielle n'est pas contrôlée par les IEC seuls

Les atteintes au niveau du myocarde peuvent voir leur pronostic amélioré grâce à l'utilisation de médicaments de la classe des inhibiteurs calciques et des IEC. Les péricardites sont quant à elles traitées par AINS.

Les traitements associés à ces atteintes cardiaques dont la HAS recommande l'usage sont précisés au sein du Tableau 5.

Tableau 5. Recommandations HAS 2009 – Traitements pharmacologiques de la sclérodermie – Atteintes cardiaques.

Traitements pharmacologiques	Situations particulières
<b>Traitements des atteintes spécifiques et atteintes d'organe</b>	
<i>Traitement des atteintes cardiaques</i>	
Traitements anti-arythmiques	Si troubles du rythme cardiaque
AINS	En cas de péricardite symptomatique
Corticoïdes	À fortes doses, en associant un drainage péricardique en cas de tamponnade En cas de myocardite
Inhibiteurs calciques	En cas d'atteinte perfusionnelle myocardique
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)	En association aux inhibiteurs calciques, notamment lorsqu'il existe une dysfonction ventriculaire patente
Diurétiques	En cas de dysfonction myocardique avancée
Digoxine	En cas de dysfonction myocardique avancée

Les symptômes de la pneumopathie infiltrante diffuse seront traités par, notamment, un arrêt définitif du tabac, une oxygénothérapie si nécessaire, un évitement des infections respiratoires (avec traitement adapté lorsque l'une d'entre elles survient) et de la kinésithérapie (après discussion avec le patient). Les traitements de fond de la pneumopathie infiltrante associée à la sclérodermie systémique ne font pour l'instant l'objet d'aucune recommandation. L'utilisation de cyclophosphamide est cependant recommandée par un groupe de travail pour les formes évolutives et/ou graves. Si une stabilisation ou une amélioration est observée à la fin du traitement précédent (minimum 6 mois, à raison d'une injection par mois), le groupe de travail recommande le maintien d'un traitement par immunosuppresseur (azathioprine ou mycophénolate mofétil, tous deux hors-AMM dans ce cas). En cas d'échec, il convient de contacter le centre de référence. Des corticoïdes peuvent être prescrits, pour accompagner le

traitement par cyclophosphamide, mais à des doses ne dépassant pas 15 mg de prednisone par jour, par voie orale. Dans les formes les plus graves de pneumopathie infiltrante diffuse, une transplantation de l'un ou des deux poumons peut être envisagée. Les résultats observés chez les patients ayant bénéficié d'une telle greffe sont identiques à ceux observés chez les patients ayant subi le même type d'opération pour une fibrose pulmonaire idiopathique.

Le Tableau 6 présente les traitements recommandés par la HAS en cas de pneumopathie infiltrante diffuse associée à la sclérodermie.

Tableau 6. Recommandations HAS 2009 – Traitements pharmacologiques de la sclérodermie – Pneumopathie infiltrante diffuse.

Traitements pharmacologiques	Situations particulières
<b>Traitements des atteintes spécifiques et atteintes d'organe</b>	
<i>Traitement de la pneumopathie infiltrante diffuse</i>	
Vaccination contre le virus de la grippe et le pneumocoque	En cas d'insuffisance respiratoire chronique Selon le calendrier vaccinal Vaccination antigrippale : remboursement non prévu par la législation
Cyclophosphamide IV	Traitement de la pneumopathie infiltrante diffuse (hors AMM) en relais du cyclophosphamide
Corticoïdes	En association avec le cyclophosphamide, à des doses $\leq 15$ mg/jour (hors AMM)

Concernant l'hypertension artérielle pulmonaire, un plan national existe et est consultable sur le site internet de la HAS. Certains traitements non spécifiques, tels que les AVK (INR cible : 1,5 – 2,5), une oxygénothérapie (si hypoxémie importante) et les vaccinations antigrippale et antipneumococcique (recommandées), sont utilisés. Les inhibiteurs calciques (hors-AMM dans ce cas) peuvent être administrés aux patients, mais uniquement si ces derniers répondent au test au NO (monoxyde d'azote) lors du cathétérisme cardiaque droit. Lors de ce test, la pression artérielle pulmonaire doit

diminuer d'au moins 10 mmHg, pour atteindre un seuil inférieur à 40 mmHg, le tout avec un maintien ou une augmentation du débit cardiaque. Cela concerne moins de 1 % des patients sclérodermiques avec hypertension artérielle pulmonaire. Une injection intraveineuse d'épopronestrol (prostacycline) peut également être réalisée. L'iloprost, bien qu'autorisé dans l'HTAP idiopathique, revêt un usage déconseillé dans le cas de la sclérodermie systémique, du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques. Le bosentan, au vu des bénéfices qu'il apporte sur les ulcérations digitales, constitue un traitement de première intention pour le malade présentant de sévères ulcères digitaux. Le sitaxentan et l'ambrisentan (inhibiteurs sélecteurs des récepteurs A de l'endothéline-1) sont autorisés dans le traitement de l'HTAP associée à une connectivite de classe fonctionnelle, pour les stades II et III de la NYHA, mais nécessitent une surveillance hépatique. Le sildénafil peut également être envisagé. Enfin, de même que pour les patients souffrant de pneumopathie infiltrante diffuse, une ablation partielle, totale ou une transplantation du poumon (voire cardiopulmonaire) peut être nécessaire. Au sein du Tableau 7 sont indiqués les traitements recommandés par la HAS en cas d'hypertension pulmonaire.

Tableau 7. Recommandations HAS 2009 – Traitements pharmacologiques de la sclérodermie – HTAP.

Traitements pharmacologiques	Situations particulières
<b>Traitements des atteintes spécifiques et atteintes d'organe</b>	
<i>Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)</i>	
Vaccination contre le virus de la grippe, le pneumocoque	Proposés systématiquement en cas d'HTAP lorsqu'il n'existe pas de contre-indications
Anticoagulants antivitamine K	Au cours de l'HTAP sévère
Traitement diurétique	En cas de signes cardiaques droits
Inhibiteurs calciques	Patients ayant une HTAP considérée comme "répondeur" au test au NO (monoxyde d'azote) lors du cathétérisme cardiaque droit (hors AMM)

Injection intraveineuse continue de prostacycline (époprosténol)	Traitement des formes graves d'HTAP associée à la sclérodermie systémique de classe fonctionnelle III/IV (hors AMM)
Analogues de la prostacycline <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aérosols d'iloprost</li> <li>➤ Sous-cutanée (tréprostinil)</li> </ul>	HTAP associée à une sclérodermie systémique de classe fonctionnelle III (hors AMM)
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Bosentan</li> <li>➤ Sitaxentan</li> <li>➤ Ambrisentan</li> </ul>	<p>En cas d'HTAP associée à la sclérodermie systémique de classe fonctionnelle III de la NYHA</p> <p>En cas d'HTAP associée à la sclérodermie systémique de classe fonctionnelle III de la NYHA</p> <p>En cas d'HTAP associée à la sclérodermie systémique de classe fonctionnelle II et III de la NYHA</p>
Inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 (sildénafil)	En cas d'HTAP associée à la sclérodermie de classe fonctionnelle III de la NYHA

La sclérodermie étant une maladie auto-immune, certains traitements immunosuppresseurs peuvent se montrer utiles. L'utilisation de ceux-ci, précisée dans le Tableau 8, est dans chaque cas hors-AMM.

Tableau 8. Recommandations HAS 2009 – Traitements pharmacologiques de la sclérodermie – Traitement de fond.

Traitements pharmacologiques	Situations particulières
<b>Traitements des atteintes spécifiques et atteintes d'organe</b>	
<b>Traitements de fond</b>	
Traitements immunosuppresseurs	
Corticoïdes (prednisone)	Dans les formes diffuses d'évolution récente et rapidement progressives, en particulier dans les formes œdémateuses, sans dépasser la dose de 15 mg/j (hors AMM)
Méthotrexate	Atteinte cutanée (hors AMM)
Cyclophosphamide	Atteinte cutanée et interstitielle pulmonaire (hors AMM)
Azathioprine	Peut être proposé en relai du cyclophosphamide en cas d'efficacité de ce dernier (hors AMM)
Mycophénolate Mofetil	Si nécessaire (hors AMM)

Comme il l'est aisément constatable ici, les types de traitements disponibles indiquent que ces derniers ne peuvent soulager que certains symptômes de la sclérodermie. Des recherches sont en cours actuellement et concernent des traitements par anticorps monoclonaux (voir 2.4.4. Les anticorps monoclonaux), visant ainsi à traiter spécifiquement certaines phases de développement de la sclérodermie, maladie auto-immune.

### **2.4.3. Bénéfices, risques et conséquences des traitements pour la vie du patient au quotidien<sup>1,14</sup>**

Du fait que trop peu d'études documentent le sujet, il est difficile d'évaluer les résultats obtenus avec les différents traitements. De plus, ces résultats peuvent varier grandement d'un patient à l'autre. Les douleurs ne sont ainsi pas toutes traitées efficacement. Le fait

de retarder l'affection de la peau est compliqué mais important, étant donné qu'elle peut vite devenir invalidante pour le patient (réduction de la mobilité des doigts).

Ainsi, lorsque l'on commence à traiter un patient atteint de sclérodémie, il est fréquent que plusieurs médicaments soient testés, afin de déterminer lequel sera le plus efficace sur ce patient en particulier.

Cependant, chaque médicament présente des effets secondaires, que ceux-ci apparaissent à court ou à long terme.

Les effets indésirables des corticoïdes oraux peuvent être d'autant plus importants que les doses ont été fortes et que le traitement a été interrompu brutalement. On peut ainsi retrouver chez les patients une hypertension artérielle, un diabète, une ostéoporose, ou encore un risque d'infection. Cependant, des doses élevées de corticoïdes ne sont prescrites que lors de crises rénales de sclérodémie. En conséquence, elles ne sont donc pratiquement jamais prescrites pour cette pathologie.

Les médicaments antirhumatismaux peuvent être source pour le patient de troubles digestifs, d'éruptions cutanées ou, parfois, d'aggravation de la réaction auto-immune.

Les immunosuppresseurs, quant à eux, agissant sur l'ensemble des anticorps (et pas seulement sur les auto-anticorps de la sclérodémie), peuvent générer un risque infectieux.

Il est à noter qu'en cas de grossesse, chacun des médicaments peut présenter des effets indésirables pour le fœtus.

Pour chaque patient, le médecin évalue son état et ses besoins de manière précise, afin d'adapter au mieux les traitements, afin d'en minimiser les effets indésirables. Un suivi minutieux et des examens réguliers sont de plus réalisés, afin d'évaluer la bonne tolérance et l'efficacité des médicaments pour le patient, dont le rythme de vie peut se trouver légèrement modifié (des mesures hygiéno-diététiques peuvent être nécessaires).

#### **2.4.4. Les anticorps monoclonaux<sup>15</sup>**

L'étude fascinate (phase II) a en effet cherché à évaluer l'efficacité et la tolérance d'un anticorps monoclonal, le tocilizumab, dirigé contre le récepteur de l'IL6, dans le cadre d'une sclérodémie systémique.

Les patients ont été séparés en deux groupes : placebo et tocilizumab. Dans ce dernier groupe, les patients recevaient 162 mg de tocilizumab par voie sous-cutanée chaque

semaine. Le critère principal de l'étude portait sur l'amélioration du score mRSS (score de Rodman modifié) à 24 semaines, pour une durée d'étude de 48 semaines. Ce score évalue par palpation cutanée 17 points du corps et l'importance de leur épaissement. Chaque point est noté de 0 (épaisseur cutanée normale) à 3 (épaissement sévère). Cette étude, réalisée de manière randomisée et en double aveugle, n'a pas permis de démontrer de manière significative le bénéfice du tocilizumab dans l'amélioration du score MRSS chez des patients atteints de sclérodémie systémique diffuse progressive. En outre, la progression de la fibrose cutanée semble ralentie. Les effets du tocilizumab sont malgré tout jugés encourageants concernant les atteintes cutanées. Il est prévu d'évaluer de manière sûre le rapport bénéfices/risques du tocilizumab dans une étude de phase III.

### 3. LES EETS ET LES INHIBITEURS DE LA SEH<sup>16,17</sup>

#### 3.1. L'endothélium vasculaire<sup>16</sup>

La paroi des vaisseaux sanguins est constituée de trois couches distinctes : l'intima, la media et l'adventice, dont la Figure 8 indique la position dans la paroi vasculaire.

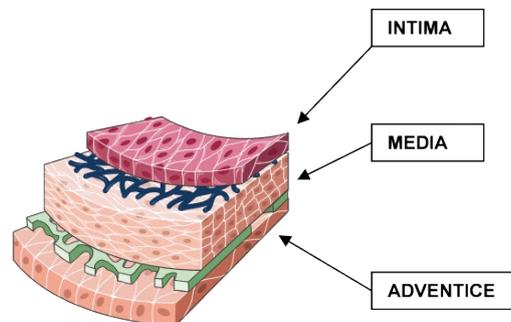


Figure 8. Paroi vasculaire.<sup>26</sup>

L'intima, ou endothélium, est la couche la plus interne, au contact avec le sang. Elle est constituée d'une seule couche de cellules endothéliales, ainsi que d'une base extracellulaire, constituée elle de collagène et de glycoprotéines. L'endothélium vasculaire revêt une importance capitale, de par son rôle d'interface entre le sang et la paroi vasculaire. Il possède également une fonction fibrinolytique, antithrombotique et de régulation de la vasomotricité vasculaire, par sécrétion de facteurs vasoactifs. Parmi

les facteurs vasorelaxants sont retrouvés le NO (ou monoxyde d'azote) ainsi que des dérivés de l'acide arachidonique, et notamment les acides époxyeicosatriénoïques, ou EETs.

### 3.2. Synthèse des EETs, action biologique et dégradation par la sEH<sup>17, 18, 19</sup>

L'acide arachidonique peut être métabolisé par deux familles de cytochrome P450 : les CYP2C et CYP2J. L'action de ces enzymes donne lieu à la formation des quatre régioisomères d'EETs : l'acide 5,6-époxyeicosatriénoïque, l'acide 8,9-époxyeicosatriénoïque, l'acide 11,12-époxyeicosatriénoïque, ainsi que l'acide 14,15-époxyeicosatriénoïque. Ces acides sont nommés respectivement, pour plus de simplicité, 5,6-EET, 8,9-EET, 11,12-EET et 14,15-EET. Les réactions de synthèse et de dégradation des EETs sont décrites ci-après dans les Figure 9 et 10.

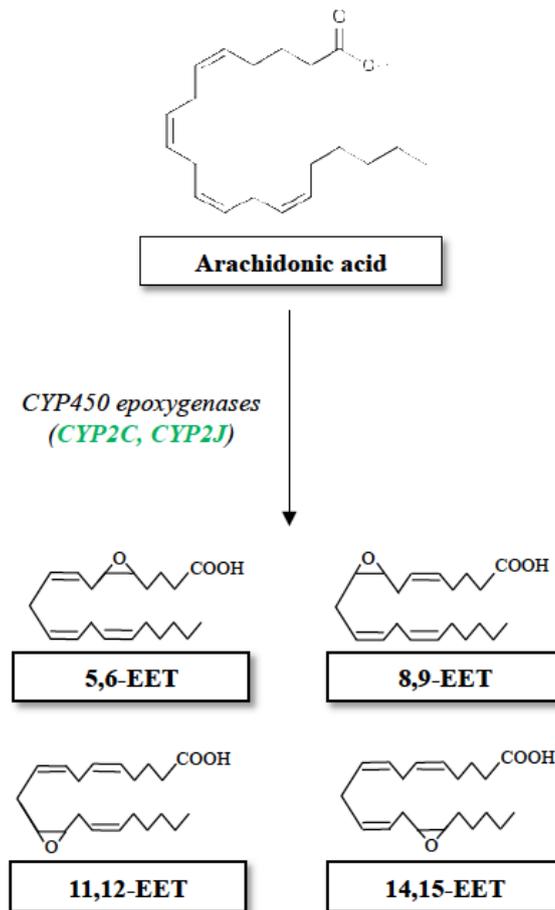


Figure 9. Formation des EETs à partir de l'acide arachidonique.

Les EETs sont transformés en acides dihydroxyeicosatriénoïques (DHETs) par une enzyme nommée époxyde hydrolase soluble (sEH).

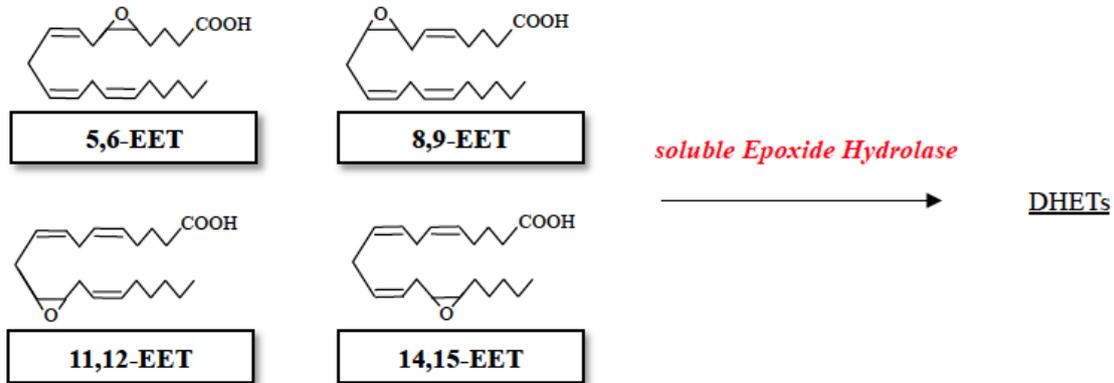


Figure 10. Dégradation des EETs en DHETs par la sEH.

Le fait d'inhiber cette enzyme permet d'augmenter les concentrations locales en EETs et donc d'augmenter leurs effets cardiovasculaires et anti-inflammatoires protecteurs.

Le rôle vasodilatateur des EETs est connu depuis les années 1980, et ces composés ont été par la suite identifiés comme étant impliqués dans le fonctionnement de nombreux vaisseaux, principalement les artères coronaires. Les EETs ont la capacité de diffuser à partir de l'endothélium vasculaire pour, suite à l'activation de canaux potassiques activés par le calcium ( $K_{Ca}$ ) situés sur les cellules musculaires lisses, induire une hyperpolarisation. Cette dernière provoque un relâchement vasculaire, et ainsi une vasodilatation. Bien que les mécanismes d'action des EETs sur l'activation des canaux  $K_{Ca}$  ne soient pas encore totalement connus, ils semblent être liés à une augmentation locale des concentrations en calcium, engendrée par l'activation de certains canaux et récepteurs.

Les EETs présentent de plus un rôle de messenger intracellulaire dans la régulation de l'hémostase. Ainsi, ils diminuent l'agrégation et l'adhésion plaquettaires.

Ils ont également une activité antiproliférative sur les cellules musculaires lisses.

Leur activité anti-inflammatoire se traduit par une inhibition de NF- $\kappa$ B (facteur  $\kappa$ B nucléaire), une activation des PPAR (récepteurs activés par les proliférateurs de peroxydes), une augmentation de l'expression de l'hème oxygénase 1 (HO-1) et de la

NO synthase endothéliasique (eNOS), ainsi que par une inhibition des cyclo-oxygénases de type 2 (COX-2).

Enfin, l'action pro-angiogénique des EETs se traduit par une augmentation de la prolifération des cellules endothéliales, une augmentation de leur migration, ainsi que par une dégradation de la matrice extracellulaire et un recrutement des monocytes.

### 3.3. Les inhibiteurs de la sEH

L'époxyde hydrolase soluble (sEH) est une enzyme catalysant la transformation chimique de certains époxydes en diols correspondants, les acides dihydroxyeicosatriénoïques (DHETs), qui sont biologiquement moins actifs. La sEH est localisée dans différents types cellulaires du corps, notamment les cellules hépatiques et les cellules endothéliales vasculaires.

#### 3.3.1. Structure<sup>20</sup>

Plusieurs inhibiteurs de l'époxyde hydrolase soluble ont été développés. La structure moléculaire de quatre d'entre eux, développés par Liu *et al*, est présentée dans la Figure 11.<sup>18</sup>

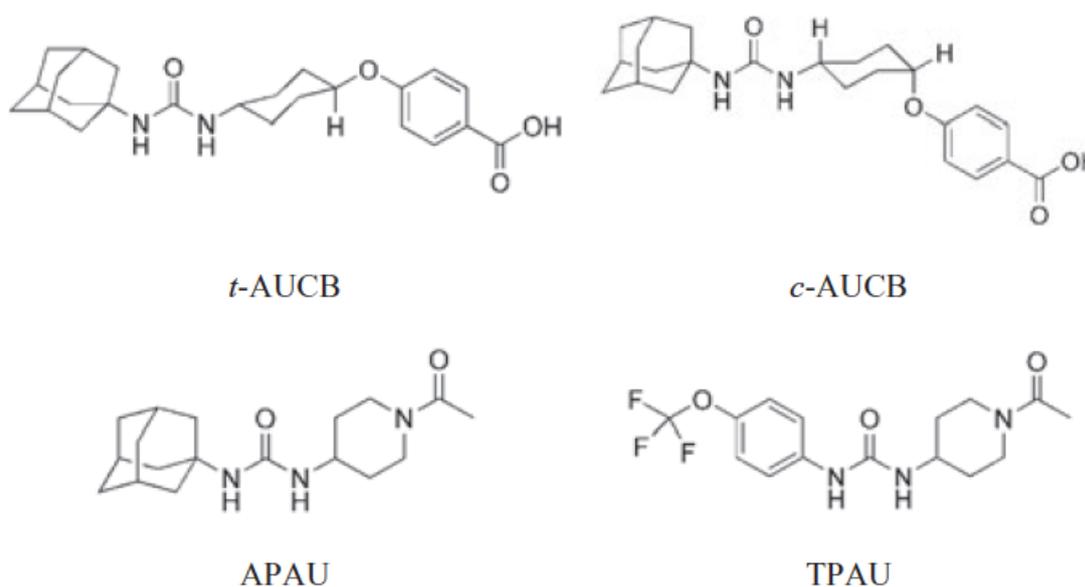


Figure 11. Structure de quatre inhibiteurs de la sEH.

Les abréviations de ces composés sont pour :

- *t*-AUCB  
*trans*-4-[4-(3-**adamantan**-1-yl-**ureido**)-cyclohexyloxy]-**benzoic acid**
- *c*-AUCB  
*cis*-4-[4-(3-**adamantan**-1-yl-**ureido**)-cyclohexyloxy]-**benzoic acid**
- APAU  
1-(1-**acetyl**piperidin-4-yl)-3-**adamantan**yl**urea**
- TPAU  
1-**trifluoromethoxy**phenyl-3-(1-**acetyl**piperidin-4-yl) **urea**

Nous pouvons remarquer que le pharmacophore centrale est un groupement amide encadré par des fonctions adamantanyl, phénol, ou acétylpiperidinyl.

### 3.3.2. Propriétés thérapeutiques<sup>18,19</sup>

Comme nous l'avons précisé en 3.2., les EETs présentent nombre d'activités protectrices sur l'organisme, notamment au niveau cardiovasculaire. L'administration d'un inhibiteur de la sEH permet ainsi de diminuer la dégradation de ces EETs, et donc de les maintenir un niveau de concentrations plus élevé. Au travers de modèles animaux, différents résultats ont été obtenus, selon l'organe observé :

- Rein :
  - Protection rénale.
  - Amélioration de l'albuminurie.
  - Non-empêchement de la sclérose glomérulaire
- Cœur
  - Prévention de l'hypertrophie et des dysfonctionnements cardiaques.
  - Protection cardiaque en cas de problème lors de reperfusion ischémique.
  - Prévention et traitement de l'insuffisance cardiaque due à un infarctus.
- Pancréas
  - Augmentation de la sécrétion et de la sensibilité de l'insuline.
  - Prévention des cellules  $\beta$  de leur dégradation et de leur dysfonctionnement.

➤ Vaisseaux

- Diminution de la pression sanguine.
- Suppression de la dysfonction endothéliale des artères aortique et mésentérique.
- Prévention du développement du remodelage vasculaire.

Ces résultats permettent de conclure que les inhibiteurs de sEH présentent des avantages cardiovasculaires, mais qu'ils peuvent également être utilisés pour les actions bénéfiques sur des anomalies métaboliques. Des études cliniques sont en cours chez l'Homme pour confirmer ces effets.

### **3.3.3. Toxicité et effets indésirables**

Les doses administrées (quelle que soit la voie) ont été calculées en fonction de l'IC<sub>50</sub> du produit (dose à partir de laquelle 50 % des cibles sont inhibées). Actuellement, aucun effet indésirable ni aucune toxicité n'ont été retrouvés après utilisation d'un inhibiteur de la sEH dans ces conditions, ni même à des doses plus élevées.

### **3.3.4. Développement clinique en cours<sup>21,22,23</sup>**

Plusieurs études cliniques ont été réalisées sur l'utilisation d'un inhibiteur de la sEH chez l'Homme. Nous en présenterons deux, de manière succincte.

L'étude Evaluation of Soluble Epoxide Hydrolase (s-EH) Inhibitor in Patients With Mild to Moderate Hypertension and Impaired Glucose Tolerance<sup>21</sup>, initiée par Arete Therapeutics, visait à établir les effets sur le métabolisme glucidique et sur la pression artérielle chez des patients présentant une tolérance altérée au glucose et une tendance à l'hypertension modérée d'un inhibiteur de la sEH, la 1-(1-acetyl-piperidin-4-yl)-3-adamantan-1-yl-urea, ou AR9281. Cependant, cette étude ne montra pas d'efficacité du traitement, probablement liée au fait que la demi-vie de l'AR9281 a été très courte.<sup>22</sup>

L'autre étude, soutenue elle par le laboratoire GSK, s'intitule A Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Doses of GSK2256294 in Healthy Volunteers, and Single and Repeat Doses of GSK2256294 in Adult Male Moderately Obese Smokers.<sup>23</sup> Cette étude avait notamment pour objectif d'étudier le profil de tolérance d'un inhibiteur de la sEH, le GSK2256294, afin de pouvoir le tester par la suite chez des patients atteintes de broncho-pneumopathie

obstructive (BPCO). Les patients étaient soit sains, soit des fumeurs en état d'obésité modérée.

#### 4. EFFETS DES INHIBITEURS DE LA SEH SUR LA MICROPERFUSION CUTANÉE<sup>24,25</sup>

Nous traiterons de cet intérêt au travers de deux articles scientifiques. Le premier a été rédigé par Tran *et al* en 2012, et porte sur l'évaluation des effets d'un peptide vasoactif, l'urotensine II et d'un inhibiteur de la sEH sur la tonicité des micro-vaisseaux cutanés chez le patient sain et chez le patient en insuffisance cardiaque<sup>24</sup>. Le second article, rédigé par Supp *et al* en 2016, traite de l'amélioration de la vascularisation de peau synthétique *via* un traitement par EETs et une inhibition de la sEH<sup>25</sup>.

Dans l'étude de Tran *et al*, des sujets sains et insuffisants cardiaques se sont vus administrer sur l'avant-bras par iontophorèse (durée : 30 secondes) de l'urotensine II (UII) et de l'acide 12-[[tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ylamino)carbonyl]amino] dodécanoïque, plus communément appelé AUDA, un inhibiteur de la sEH. Chaque administration de produit était suivie d'une prise de mesure de vélocimétrie par un laser Doppler (durée : 5 minutes). Certains groupes de patients ont reçu successivement de l'UII et de l'AUDA, à des concentrations variant, pour ce dernier, de 10<sup>-10</sup> M à 10<sup>-5</sup> M. D'autres n'ont reçu que de l'AUDA, aux mêmes concentrations que précédemment. Enfin, trois groupes ont reçu respectivement de la noradrénaline, de l'acétylcholine ou du nitroprussiate de sodium, et de l'eau milli-Q ou de l'éthanol à 0,01 % afin d'évaluer les réponses vasomotrices endothélium-dépendantes et indépendantes. En l'absence d'AUDA, l'UII a entraîné une augmentation du flux sanguin chez les sujets (augmentation du flux de 39 %) mais pas chez les patients insuffisants cardiaques. Le prétraitement par l'AUDA a permis de restaurer l'augmentation du flux sanguin par l'UII (augmentation du flux de 57 % à 89 %, selon la dose d'AUDA utilisée après application d'UII). Seule, l'augmentation du flux à la dose intermédiaire, à savoir 10<sup>-7</sup> M, a été statistiquement significative. Au sein des Figure 12 et 13, issues de cette étude, sont indiqués les constatations d'augmentation du flux sanguin après administration d'UII et d'AUDA.

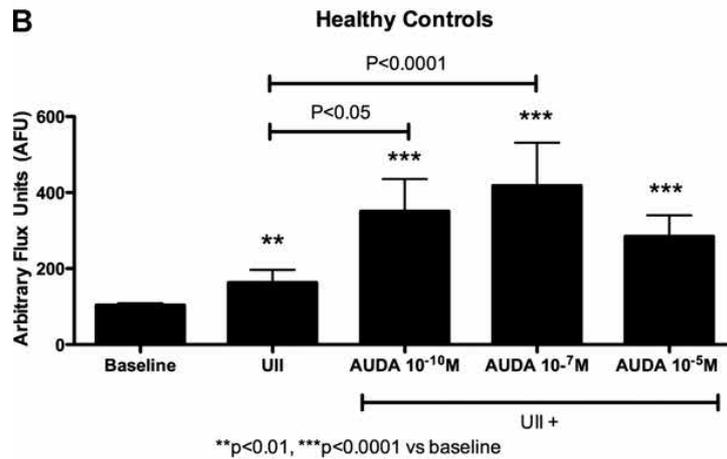


Figure 12. Augmentation du flux sanguin chez les patients sains.

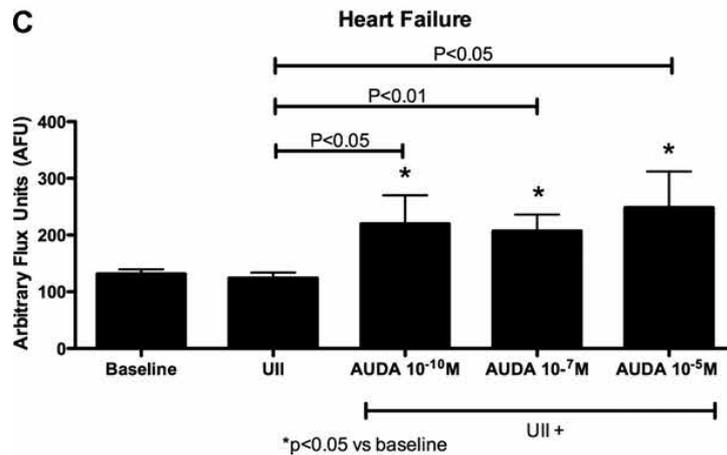


Figure 13. Augmentation du flux sanguin chez les patients insuffisants cardiaques.

Cette étude a permis de démontrer que le fait d'inhiber la sEH permettait d'améliorer la dilatation des micro-vaisseaux insuffisants cardiaques.

L'étude de Supp *et al*, comme nous l'avons dit précédemment, s'est quant à elle intéressé aux effets de l'administration d'un inhibiteur de la sEH et d'EETs sur la vascularisation d'une peau artificielle greffée. L'inhibiteur de sEH utilisé ici fut la 1-trifluorométhoxyphényl-3-(1-propionylpiperidin-4-yl) urée (TPPU), à la dose orale d'environ 5 mg/kg/jour. Les souris utilisées (immunodéficientes) se sont également vues administrer au niveau topique un traitement contrôle ou une préparation à 0,1 % en EETs). Elles ont été séparées en trois groupes de huit souris, recevant respectivement le traitement contrôle par voies orale et topique, du TPPU oral et le traitement contrôle

topique, et du TPPU oral et de l'EET topique. Le traitement oral a été débuté 48h avant la greffe de peau. Après greffe, le traitement oral a été poursuivi pour la durée de l'étude, et une gaze imbibée de préparation (contrôle ou EET) a été appliquée sur la peau greffée. Quatorze jours après greffe, les souris ont été euthanasiées, des prélèvements sanguins et des biopsies du greffon ont été réalisés. Il est apparu que les taux d'EETs plasmatiques n'ont pas été augmentés de manière statistiquement significative, quel que soit le groupe. En revanche, leurs taux tissulaires ont été significativement augmentés dans le groupe ayant reçu un traitement topique d'EETs, mais ce résultat est probablement dû à l'application locale des EETs en question. Les taux des métabolites d'EETs étaient similaires. Enfin, le rapport EETs/DiHETE a été mesuré, afin de vérifier le taux d'inhibition de la sEH.

Les résultats de cette étude ont permis de suggérer qu'un traitement par TPPU permet d'augmenter les concentrations tissulaires en EETs, et que cela était associé à une augmentation de la vascularisation des greffons de peau 2 semaines après transplantation. En plus de leurs propriétés proangiogéniques, les EETs et les inhibiteurs de sEH pourraient présenter d'autres effets bénéfiques chez les patients grands-brûlés, de par leurs effets de régulation de l'inflammation et des neuropathies. L'hypothèse est que ces composés puissent servir à réduire les sentiments d'hyperalgésie liés aux greffes de peau artificielle chez les grands-brûlés.

Ces deux études récentes (2012 et 2016) ont démontré que les inhibiteurs de la sEH peuvent présenter des avantages significatifs chez les patients souffrant d'une atteinte de la microcirculation cutanée. Leurs effets proangiogéniques, vasodilatateurs et anti-inflammatoires peuvent ainsi être bénéfiques dans le cadre du traitement des manifestations cutanées de la sclérodermie.

## 5. CONCLUSION

Comme nous l'avons vu précédemment, les affections cutanées dues à la sclérodermie, bien que non-graves dans l'immense majorité des cas, peuvent constituer un handicap pour les patients. L'atteinte vasculaire peut être minimisée par préservation locale de la dilatation desdits vaisseaux sanguins. Pour ce faire, la dégradation naturelle des EETs par la sEH peut être diminuée de manière conséquente par apport local en un inhibiteur de cette enzyme. Des essais cliniques ont été menés, ces dernières années, pour évaluer les effets sur certains patients d'une administration locale ou systémique d'un inhibiteur de sEH. Bien que tous les aspects de la sclérodermie ne puissent être traités par un inhibiteur de sEH, il semble apparaître que les effets obtenus au niveau vasculaire soient extrêmement prometteurs, car protecteurs.

Bien entendu, inhiber la sEH ne constitue pas en soi la finalité dans le traitement de la sclérodermie. Cette maladie étant auto-immune, un anticorps anti-auto-anticorps serait ici, dans l'état actuel des connaissances scientifiques, indiqué pour traiter la source-même de la pathologie. En revanche, le fait d'améliorer voire de rétablir une perfusion cutanée au niveau des zones corporelles où les capillaires sanguins de surface sont les plus fins contribue à améliorer la qualité de vie des patients. Au moment de la soutenance de cette thèse, des expérimentations sont menées au sein d'une unité de recherche à Grenoble, afin de mesurer sur modèle animal la dilatation vasculaire avant et après administration cutanée de *t*-AUCB. Sous couvert que les résultats soient concluants, cela constituerait, pour les quelques 13 000 patients souffrant de sclérodermie en France, l'espoir d'une meilleure qualité de vie, mais surtout celui de la reconnaissance de leur maladie, fréquente parmi les maladies rares.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. OrphaNet et Hachulla E. La Sclérodémie. Disponible sur <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Sclerodermie-FRfrPub39v01.pdf>, consulté le 29 février 2016.
2. Sclérodémie systémique. Protocole National de Diagnostic et de Soins. Juillet 2008. HAS. Disponible sur le site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr), consulté le 8 mai 2017.
3. Epidémiologie de la Sclérodémie Systémique. Elisabeth Diot, CHU de Tours. <http://sclerodermie.net/wp-content/uploads/2014/02/Facteurs-occupationnels-Elisabeth-Diot-.pdf>, consulté le 18 mai 2017.
4. Hausteiner U., Andereggs U. (1998). Silica induced scleroderma – clinical and experimental aspects. *J Rheumatol*, 10 (1917-26).
5. Bovenzi M., Barbone F., Betta A., Tommasini M., Versini W. (1995). Scleroderma and occupational exposure. *Scand J Work Environ Health*, 21 (289-92).
6. Allanore Y., Wipff J., Kahan A., Boileau C. (2007). Genetic basis for systemic sclerosis. *Revue du Rhumatisme*, 74 (1247-53).
7. Morphée. <http://www.atlas-dermato.org/images/sclo012.jpg>, consulté le 27 avril 2017.
8. Bande scléro-atrophique. <http://www.atlas-dermato.org/images/sclo005.jpg>, consulté le 27 avril 2017.
9. Syndrome de Raynaud. <http://www.sclerodermie.be/108-sclerodermie-association-patients-clerodermiques-belgique-phenomene-de-raynaud.html>, consulté le 27 avril 2017.
10. Sclérodactylie. <http://www.atlas-dermato.org/images/sclo006.jpg>, consulté le 27 avril 2017.
11. Calcinose. [http://galerieunf3s.univ-nantes.fr/main.php?g2\\_itemId=451](http://galerieunf3s.univ-nantes.fr/main.php?g2_itemId=451), consulté le 27 avril 2017.
12. Télangiectasies. [http://galerieunf3s.univ-nantes.fr/main.php?g2\\_itemId=459](http://galerieunf3s.univ-nantes.fr/main.php?g2_itemId=459), consulté le 27 avril 2017.
13. Martin T. (2008). Immunopathologie de la sclérodémie systémique. *mt*, vol. 14, n°3.

14. HAS. Liste des actes et prestations affection de longue durée, Sclérodémie systémique. [http://sclerodermie.net/wp-content/uploads/2015/02/Liste-des-actes-sclerodermie\\_2009.pdf](http://sclerodermie.net/wp-content/uploads/2015/02/Liste-des-actes-sclerodermie_2009.pdf), consulté le 31 mars 2017.
15. Khanna D., Denton C., Jahreis A., van Laar J., Frech T., Anderson M., Baron M., Chung L., Fierlbeck G., Lakshminarayanan S., Allanore Y., Pope J., Riemekasten G., Steen V., Müller-Ladner U., Lafyatis R., Stifano G., Spotswood H., Chen-Harris H., Dziadek S., Morimoto A., Sornasse T., Siegel J., Furst D. (2016). Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *The Lancet*, volume 387, N°10038, 2630-2640.
16. Dal-Ros S. Dysfonction endothéliale et pathologies cardiovasculaires : rôle du stress oxydant et effets protecteurs des polyphénols végétaux. Th D Sciences du Vivant – Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie – Pharmacologie, Strasbourg, 2009.
17. Unité INSERM 1096. Transplant-EETs
18. Dufлот T., Roche C., Lamoureux F., Guerrot D., Bellien J. (2014). Design and discovery of soluble epoxide hydrolase inhibitors for treatment of cardiovascular diseases. *Expert Opinion Drug Discovery*, 9 (3).
19. Bellien J., Joannides R., Richard V., Thuillez C. (2011). Modulation of cytochrome-derived epoxyeicosatrienoic acids pathway: A promising pharmacological approach to prevent endothelial dysfunction in cardiovascular diseases?. *Pharmacology & Therapeutics*, 131, 1-17.
20. Liu J., Tsai H., Hwang S., Jones P., Morisseau C., Hammock B. (2009). Pharmacokinetic optimization of four soluble epoxide hydrolase inhibitors for use in a murine model of inflammation. *British Journal of Pharmacology*, 156, 284-296.
21. Evaluation of Soluble Epoxide Hydrolase (s-EH) Inhibitor in Patients With Mild to Moderate Hypertension and Impaired Glucose Tolerance. Disponible sur <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00847899>, consulté le 25 mai 2017.
22. Hammock B., Shen H. (2012). Discovery of Inhibitors of Soluble Epoxide Hydrolase: A Target with Multiple Potential Therapeutic Indications. *J Med Chem*, 55(5), 1789-1808.
23. A Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Doses of GSK2256294 in Healthy Volunteers, and Single

and Repeat Doses of GSK2256294 in Adult Male Moderately Obese Smokers. Disponible sur <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01762774>, consulté le 25 mai 2017.

24. Tran L., Kompa A., Wang B., Krum H. (2011). Evaluation of the Effects of Urotensin II and Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitor on Skin Microvessel Tone in Healthy Controls and Heart Failure Patients. *Cardiovascular Therapeutics*, 30 (295-300).

25. Supp D., Hahn J., McFarland K., Combs K., Lee K., Inceoglu B., Wan D., Boyce S., Hammock B. (2016). Soluble Epoxide Hydrolase Inhibition and Epoxyeicosatrienoic Acid Treatment Improve Vascularization of Engineered Skin Substitutes. *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open*, 4 (1151-59).

26. Disponible sur <http://www.meditas-cardio.fr/html/cardio/general.html>, consulté le 29 mai 2017.

## SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

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

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

