

Éditorial

## Une nouvelle piste thérapeutique pour les sclérodermies graves : le mésylate d'imatinib

### A new therapeutic avenue for severe systemic sclerosis: imatinib mesylate

A. Taïeb<sup>a,\*</sup>, J. Constans<sup>b</sup>, F.-X. Mahon<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Service de dermatologie et dermatologie pédiatrique, centre de référence pour les maladies rares de la peau, Inserm U876, CHU de Bordeaux, université Victor-Segalen–Bordeaux-II, Bordeaux, France

<sup>b</sup> Service de médecine vasculaire, CHU de Bordeaux, hôpital Saint-André, 1, rue Jean-Burguet, 33075 Bordeaux cedex, France

<sup>c</sup> Service des maladies du sang, hôpital du Haut-Lévêque, Inserm U876, université Victor-Segalen–Bordeaux-II, Bordeaux, France

Reçu le 12 mai 2007 ; accepté le 21 mai 2007

Disponible sur Internet le 21 juin 2007

---

**Mots clés** : Sclérodermie systémique ; Imatinib mésylate ; Fibrose cutanée ; Fibroblaste ; PDGF

**Keywords**: Systemic sclerosis; Imatinib mesylate; Skin fibrosis; Fibroblast; PDGF

---

La prise en charge de la sclérodermie systémique (SS) au cours des deux dernières décennies a progressé pour le traitement des symptômes vasculaires de la maladie, en particulier les antagonistes calciques pour le syndrome de Raynaud, les dérivés de la prostacycline pour les nécroses digitales et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pour l'atteinte rénovasculaire. Plus récemment, le développement clinique des antirécepteurs de l'endothéline non sélectifs (bosentan) puis sélectifs (sitaxentan) dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) a fait progresser le dépistage et le traitement symptomatique de cette complication de la SS. Cependant, leur impact sur le pronostic vital de l'HTAP reste débattu [1].

Au cœur de la physiopathologie de la maladie, le processus de fibrose, caractérisé par une accumulation de matrice extracellulaire surtout collagénique dans la peau et divers tissus, est actuellement insuffisamment compris et surtout non maîtrisé par les traitements. Ce processus aboutit à l'aspect cutané définissant la sclérodermie et aux atteintes viscérales de pronostic vital. Indépendamment de ces atteintes viscérales, la fibrose cutanée peut conduire à des tableaux extrêmement handicapants dans les formes purement localisées de sclérodermie que prennent en charge les dermatologues comme les sclérodermies en coup de

sabre du visage et les sclérodermies monoméliques à type de pansclérose des membres [2].

Au niveau tissulaire, la cible auto-immunitaire cellulaire, et en particulier l'infiltrat initial lymphocytaire dermique, dont on sait actuellement qu'il est de type Th2 produisant de l'interleukine 4, cytokine profibrosante, était une cible thérapeutique raisonnable. Cependant, les immunosuppresseurs, comme le cyclophosphamide, l'azathioprine ou plus récemment le mycophénolate mofétil, n'ont pas modifié sensiblement ce paramètre. En particulier, le récent essai américain multicentrique ciblant le cyclophosphamide dans la fibrose pulmonaire n'a pas montré d'avantage décisif sur le pronostic de la maladie et l'effet sur la sclérose cutanée est minime [3]. Les seuls résultats spectaculaires sur la sclérose concernent des patients greffés avec une moelle allogénique après myéloablation utilisant le cyclophosphamide, traitement dont le risque de mortalité par GVH ou infection opportuniste le fait réserver à des cas exceptionnels par leur gravité [4]. L'auto-immunité humorale restait jusqu'à récemment d'un rôle limité au plan physiopathologique, les spécificités anticorps détectés contre les antigènes nucléaires n'ayant servi qu'à classer la maladie en sous-groupes pronostiques [5]. La publication de Baroni et al. [6], montrant que 100 % des patients atteints de sclérodermie systémique ont des anticorps activant le récepteur au PDGF $\alpha$ , a bouleversé la représentation conceptuelle de la maladie, un lien devenant possible entre un composant dysimmunitaire humo-

---

\* Auteur correspondant. Service de dermatologie, hôpital Saint-André, 1, rue Jean-Burguet, 33075 Bordeaux cedex, France.

Adresse e-mail : [alain.taieb@chu-bordeaux.fr](mailto:alain.taieb@chu-bordeaux.fr) (A. Taïeb).

ral et l'induction d'une fibrose. Des données préexistaient sur l'élévation du PDGF sérique [7] et la surexpression dans la peau des sclérodermiques du récepteur au PDGF [8]. Ce travail de Baroni et al. [6] suggère aussi plusieurs cibles thérapeutiques potentielles, comme les anticorps anti-CD20 pour limiter la production d'anticorps pathogènes, ou plus spécifiquement d'inhiber la voie stimulée par le PDGF qui aboutirait, selon des données *in vitro* de ces auteurs, à une transformation des fibroblastes en myofibroblastes producteurs de matrice extracellulaire comme dans les processus de cicatrisation normale [6]. Le même groupe italien vient de publier des résultats similaires dans les GVH sclérodermiques extensives [9].

La voie stimulée par le récepteur au PDGF peut être inhibée *in vitro* par les inhibiteurs de tyrosine kinase, en particulier l'imatinib (Glivec®). *In vivo*, une tumeur fibroblastique amplifiant par modifications cytogénétiques la boucle autocrine du PDGF, le dermatofibrosarcome de Darier Ferrand, répond à l'administration de l'imatinib [10]. *In vitro*, nous avons débuté en 2004–2005, un travail sur ce médicament en raison d'effets modificateurs sur la pigmentation de la peau et des cheveux qui nous intriguaient en rapport à la physiopathologie des troubles de la pigmentation [11,12]. Nous avons à cette occasion, noté une forte inhibition de la croissance des fibroblastes cutanés humains utilisés comme témoins dans nos expériences, suggérant la possibilité d'un effet via un des récepteurs connus sur ce type de cellules, le récepteur au PDGF [13]. Pour bloquer la fibrose, la voie de signalisation TGFβ doit également être prise en compte car elle est primordiale dans le processus de cicatrisation hypertrophique. Cette voie est inhibée par l'imatinib par l'intermédiaire de c-abl [14], cible initiale du médicament dans la leucémie myéloïde chronique via la protéine de fusion à activité protéine kinase bcr-abl [15]. La voie de signalisation TGFβ qui agit sur c-abl a fait l'objet d'études *in vitro* : elle est SMAD 2 et 3 indépendante [16,17]. Il est intéressant de noter que des travaux plus anciens avaient montré que c-abl peut être stimulé *in vitro* par le PDGF [18], faisant de cette voie une cible probablement majeure pour l'imatinib dans la sclérodermie.

Nous avons pu vérifier que l'effet inhibiteur de l'imatinib sur les fibroblastes stimulés ou non par le PDGF n'était pas lié uniquement à un effet cytotoxique et qu'il était visible à la fois sur des fibroblastes normaux et sur les fibroblastes sclérodermiques en peau à la fois lésionnelle et périlésionnelle. De plus, des constatations *in vivo*, à partir de biopsies, ont montré, uniquement sur des biopsies de patients atteints de sclérodermie, un marquage kératinocytaire avec des anticorps antirécepteurs au PDGF suggérant peut-être une nouvelle piste physiopathologique épithéliale pour la sclérodermie [19]. Les kératinocytes sont, par ailleurs, connus pour être une source de PDGF [20]. Un travail allemand, utilisant des fibroblastes normaux et de sclérodermie, a détecté une réduction des ARN transcrits pour le collagène et de la fibronectine de façon dose-dépendante en présence d'imatinib [21]. Cette inhibition était aussi observée après stimulation par le TGFβ et le PDGF. Ces auteurs ont également montré de façon concordante un effet inhibiteur de l'imatinib sur la synthèse des protéines collagéniques matricielles et sur un modèle de fibrose induite par la bléomycine [21].

Ces travaux ouvrent une voie, suggérée initialement par des observations cliniques [22] et des travaux expérimentaux [23,24] pour la polyarthrite rhumatoïde, permettant d'envisager l'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase dans des indications non oncologiques. Compte tenu du nombre d'arguments qui sont accumulés au cours des deux dernières années sur les cibles potentielles de l'imatinib dans la sclérodermie, il semble logique d'en faire une priorité, compte tenu du statut quasi orphelin de la maladie sur le plan des interventions médicamenteuses sur la sclérose. Le rapport bénéfice/risque dans cette indication semble bon, dans la mesure où les effets secondaires jusqu'ici rapportés principalement dans la leucémie myéloïde chronique [15] sont modérés. Les effets secondaires cutanés dominés par les œdèmes avaient été jusqu'ici mis en avant [25,26]. Des effets cardiotoxiques, plus gênants pour l'indication sclérodermie, sont actuellement discutés [27], et imposeront une vigilance particulière dans les essais cliniques.

Notre équipe a déposé un PHRC interrégional en 2006, ciblant la sclérodermie systémique et les cutanées sclérodermies graves dans un essai de phase II pour évaluer l'effet de l'imatinib mésylate sur la fibrose cutanée (score de Rodnan et biopsie cutanée). À la suite de l'intérêt manifesté par le Groupe français de recherche sur la sclérodermie, de nombreux investigateurs ont souhaité se joindre à nous. Nous espérons ainsi pouvoir répondre beaucoup plus rapidement à la question actuellement posée : le Glivec sera-t-il le premier traitement antifibrosant réellement efficace dans la sclérodermie ?

## Références

- [1] Liu C, Chen J. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3 (CD004434).
- [2] Maragh SH, Davis MD, Bruce AJ, Nelson AM. Disabling pansclerotic morphea: clinical presentation in two adults. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(2 Suppl 1):S115–9.
- [3] Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655–66.
- [4] Nash RA, McSweeney PA, Nelson JL, Wener M, Georges GE, Langston AA, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with severe systemic sclerosis: resolution of dermal fibrosis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1982–6.
- [5] Harris ML, Rosen A. Autoimmunity in scleroderma: the origin, pathogenic role, and clinical significance of autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:778–84.
- [6] Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, Luchetti M, Spadoni T, Mancini M, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:2667–76.
- [7] Pandolfi A, Florita M, Altomare G, Pigatto P, Donati MB, Poggi A. Increased plasma levels of platelet-derived growth factor activity in patients with progressive systemic sclerosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1989;191:1–4.
- [8] Klareskog L, Gustafsson R, Scheynius A, Hallgren R. Increased expression of platelet-derived growth factor type B receptors in the skin of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1534–41.
- [9] Svegliati S, Olivieri A, Campelli N, Luchetti M, Poloni A, Trappolini S, et al. Stimulatory autoantibodies to PDGF receptor in patients with extensive chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2007;15 [Epub ahead of print].
- [10] Abrams TA, Schuetz SM. Targeted therapy for dermatofibrosarcoma protuberans. *Curr Oncol Rep* 2006;8:291–6.
- [11] Etienne G, Cony-Makhoul P, Mahon FX. Imatinib mesylate and gray hair. *N Engl J Med* 2002;347:446.

- [12] Cario-Andre M, Ardilouze L, Pain C, Gauthier Y, Mahon FX, Taieb A. Imatinib mesilate inhibits melanogenesis in vitro. *Br J Dermatol* 2006;155:493–4.
- [13] Bonner JC. Regulation of PDGF and its receptors in fibrotic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15:255–73.
- [14] Daniels CE, Wilkes MC, Edens M, Kottom TJ, Murphy SJ, Limper AH, et al. Imatinib mesylate inhibits the profibrogenic activity of TGF-beta and prevents bleomycin-mediated lung fibrosis. *J Clin Invest* 2004;114:1308–16.
- [15] Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031–7.
- [16] Wilkes MC, Leof EB. Transforming growth factor beta activation of c-Abl is independent of receptor internalization and regulated by phosphatidylinositol 3-kinase and PAK2 in mesenchymal cultures. *J Biol Chem* 2006;281:27846–54.
- [17] Pannu J, Nakerakanti S, Smith E, Dijke PT, Trojanowska M. Transforming growth factor-beta receptor type I-dependent fibrogenic gene program is mediated via activation of smad1 and ERK1/2 pathways. *J Biol Chem* 2007;282:10405–13.
- [18] Plattner R, Kadlec L, DeMali KA, Kazlauskas A, Pendergast AM. c-Abl is activated by growth factors and Src family kinases and has a role in the cellular response to PDGF. *Genes Dev* 1999;13:2400–11.
- [19] Soria A, Cario-André M, Lepreux S, Rezvani HR, Pasquet JM, Pain C, et al. In: The effect of imatinib (Glivec®) on scleroderma and normal dermal fibroblasts: a preclinical study (soumis); 2007, in press.
- [20] Ansel JC, Tiesman JP, Olerud JE, Krueger JG, Krane JF, Tara DC, et al. Human keratinocytes are a major source of cutaneous platelet-derived growth factor. *J Clin Invest* 1993;92:671–8.
- [21] Distler JH, Jungel A, Huber LC, Schulze-Horsel U, Zwerina J, Gay RE, et al. Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis. *Arthritis Rheum* 2007;56:311–22.
- [22] Eklund KK, Joensuu H. Treatment of rheumatoid arthritis with imatinib mesylate: clinical improvement in three refractory cases. *Ann Med* 2003;35:362–7.
- [23] Kameda H, Ishigami H, Suzuki M, Abe T, Takeuchi T. Imatinib mesylate inhibits proliferation of rheumatoid synovial fibroblast-like cells and phosphorylation of Gab adapter proteins activated by platelet-derived growth factor. *Clin Exp Immunol* 2006;144:335–41.
- [24] Paniagua RT, Sharpe O, Ho PP, Chan SM, Chang A, Higgins JP, et al. Selective tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate for the treatment of autoimmune arthritis. *J Clin Invest* 2006;116:2633–42.
- [25] Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6:491–500.
- [26] Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, Bachot N, Wechsler J, Berthaud P, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: a prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:201–6.
- [27] Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006;12:908–16.