



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

Sclérodermie systémique

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Juillet 2008

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2 avenue du Stade-de-France – F 93218 Saint-Denis-la-Plaine
CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 – Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en Juillet 2008.

© Haute Autorité de Santé – 2008

Sommaire

Liste des abréviations	5
Synthèse du PNDS Sclérodémie systémique	7
Introduction.....	10
Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS).....	15
1. Évaluation initiale de la sclérodémie systémique	15
2. Prise en charge thérapeutique	26
3. Suivi.....	42
Annexe 1. Liste des personnes ayant collaboré à l'élaboration du PNDS sur la sclérodémie.....	45
Annexe 2. Classification des sclérodémies systémiques	47
Annexe 3. Score de Rodnan Modifié (RSSm).....	48
Annexe 4. Algorithme de dépistage de l'HTAP au cours de la ScS	49
Annexe 5. Liste alphabétique des associations de patients et liens utiles	50
Annexe 6. Médicaments vasoconstricteurs contre-indiqués au cours du syndrome de Raynaud	51
Annexe 7. Pansements adhésifs disponibles en France pour le traitement des ulcères digitaux.....	52
Annexe 8. Précautions d'emploi du cyclophosphamide	53
Annexe 9. Proposition de prise en charge des patients ayant une crise rénale sclérodémique	54
Annexe 10. Proposition de prise en charge des patients ayant une crise rénale sclérodémique	55
Annexe 11. Traitements de la sclérodémie systémique en fonction de l'organe atteint	56
Annexe 12. Bibliographie.....	58

Mise à jour des PNDS / ALD

*Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour la **sclérodémie systémique** a été élaboré par le centre de référence labellisé, avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005–2008.*

Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS. Ce dernier ainsi que la liste des actes et prestations (LAP) qui en découle sont révisés tous les 3 ans.

Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site Internet de la HAS (www.has-sante.fr).

Liste des abréviations

AAN	Anticorps antinucléaires
Anti-CCP	Anti-peptide cyclique citrulliné
ACR	American College of Rheumatology
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdiens
ALAT	Alanine Amino-transférase
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ANCA	Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
ASAT	Aspartate amino-transférase
AVK	Anti-vitamine K
AZA	Azathioprine
BNP	Peptide natriurétique de type B
CK	Créatine Kinase
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance-maladie des Travailleurs Salariés
CPAMTS	Caisse Primaire d'Assurance-maladie des Travailleurs Salariés
CRP	Protein C Reactive
CRS	Crise rénale sclérodermique
CSP	Cellules souches périphériques
CTGF	Connective tissue growth factor
CYC	Cyclophosphamide
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DLCO	Diffusion lente du monoxyde de carbone
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drugs
ECBU	Examen cyto bactériologique des urines
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMG	Électromyogramme
EPP	Électrophorèse des protéines
EUVAS	European vasculitis study group
GFEV	Groupe français d'étude des vascularites

GGT	Gamma glutamyl-transférase
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension artérielle
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IF	Immunofluorescence
IFN- γ	Interféron gamma
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
IRM	Imagerie par résonance magnétique
I.V	intra-veineuse
LDH	Lactate deshydrogénase
MMF	Mycophénolate Mofetil
mRSS	Score de Rodnan Modifié
MTX	Méthotrexate
NAC	N-Acétyl Cystéine
NFS	Numération formule sanguine
NT-proBNP	Portion N-terminale du peptide natriurétique de type B
NYHA	New York Heart Association
PAL	Phosphatases alcalines
PAPs	Pression artérielle pulmonaire systolique
PDGF	Platelet derived growth factor
PID	Pneumopathie infiltrante diffuse
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
ScS	Sclérodémie systémique
TCA	Temps de céphaline activée
TDMHR	Tomodensitométrie haute resolution
TGF- β	transforming growth factor- β
TNF	Tumor necrosis factor
TP	Temps de prothrombine
TSH	Thyréostimuline
T4	Thyroxine
VIH	Virus de l'immunodéficiéce humaine
VIT	Vitesse du flux de régurgitation tricuspide

Synthèse du PNDS Sclérodémie systémique

Cette synthèse a été élaborée à partir du Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) disponible sur le site www.has-sante.fr.

La sclérodémie systémique (ScS) est une affection généralisée du tissu conjonctif, des artérioles et des micro-vaisseaux, caractérisée par la survenue de phénomènes de fibrose et d'oblitération vasculaire. Il existe 2 formes principales de ScS : une forme cutanée diffuse qui se caractérise par une atteinte proximale des membres et/ou de la peau du tronc, et une forme cutanée limitée où la sclérose cutanée est limitée aux extrémités des membres.

Le pronostic vital dépend essentiellement de la présence d'atteintes viscérales et plus particulièrement de la présence d'une pneumopathie infiltrante diffuse (PID) sévère (dans 12 à 14 % des cas) et d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (dans 8 à 12 % des cas), qui représentent à elles 2, les premières causes de mortalité liée à la ScS. L'extension cutanée est également un élément pronostic important.

1. Évaluation initiale

La gravité des atteintes viscérales justifie de les rechercher systématiquement par un interrogatoire dirigé, un examen clinique et des examens complémentaires, et ce, de façon répétée y compris en l'absence de symptomatologie évocatrice. En effet, leur prise en charge précoce est un facteur déterminant pour la survie des patients.

2. Prise en charge thérapeutique

Les traitements de fond peuvent être proposés en fonction du type de présentation clinique et au cours de la ScS des éventuelles atteintes viscérales.

A ce jour, aucun traitement de fond antifibrosant ou immunosuppresseur n'a permis d'obtenir une amélioration de la survie dans une étude prospective randomisée.

Des thérapeutiques non pharmacologiques (comme la rééducation fonctionnelle) sont en cours d'évaluation.

L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension du patient ayant une ScS et de ses proches. L'information doit porter :

- Connaissance des symptômes de la maladie, en précisant les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation. Toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation ;
- Apprentissage des mesures préventives du phénomène de Raynaud, du RGO, et de l'arrêt du tabac ;
- En cas de traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur, sur :
 - l'éventuelle nécessité d'une contraception chez la femme et l'homme, nécessitant l'avis d'un médecin spécialiste
 - l'éventuelle contre-indication à l'allaitement ;
 - le risque de stérilité.
- Sensibilisation au respect du calendrier vaccinal.

Associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients, des sites Internet institutionnels et d'Orphanet, par les centres de référence, professionnels de santé experts dans la prise en charge de patients sclérodermiques.

Traitements

Le traitement doit cibler tout particulièrement les atteintes viscérales au cours de la ScS. À l'échelon individuel, les choix thérapeutiques doivent être conditionnés par le bilan viscéral initial complet et une évaluation de l'évolutivité de la sclérodémie.

Dans ce contexte, une attention particulière devra être portée aux traitements pharmacologiques symptomatiques, qui pour certains d'entre eux, pourraient influencer le cours évolutif de la maladie.

3. Suivi

La fréquence des consultations varie en fonction de la sévérité initiale, de l'évolutivité et de l'ancienneté de la maladie, du type d'atteinte viscérale et/ou de la survenue d'événements intercurrents. Un examen clinique est nécessaire à chaque modification de traitement.

De manière générale, l'examen clinique devra être répété :

- Tous les trimestres en cas de forme cutanée diffuse diagnostiquée depuis moins de deux ans ;
- Tous les semestres en cas de forme cutanée limitée et en l'absence d'atteinte viscérale.

Un bilan des complications et atteintes viscérales est réalisé tous les ans, parfois plus fréquemment notamment dans les formes cutanées diffuses récentes.

Informations utiles

- PNDS disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé, <http://www.has-sante.fr>, rubrique ALD
- Informations générales : <http://www.orphanet.net>, rubrique sclérodémie [terme générique]
- Associations de patients : association des sclérodermiques de France (ASF) (<http://www.sclerodermique.com/>)
- Groupe français de recherche sur la sclérodémie (GFRS), <http://www.sclerodermie.org>
- EUSTAR – eular scleroderma trials, <http://www.eustar.org>

Introduction

1. Objectifs

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient admis en ALD au titre de l'ALD 21 : périartérite noueuse, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodémie systémique (ScS).

Ce PNDS concerne uniquement les patients atteints de ScS. Ne sont pas abordées dans ce PNDS les sclérodermies localisées, encore appelées morphées, qui sont des atteintes scléreuses de la peau, le plus souvent circonscrites à celle-ci, mais pouvant parfois s'étendre aux tissus sous-jacents musculaires, osseux et parfois nerveux, et dépourvues de manifestations systémiques.

Ce PNDS est un outil pratique auquel le médecin traitant, en concertation avec le médecin spécialiste, peut se référer, pour la prise en charge de la maladie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins¹ conjointement avec le médecin conseil et le patient.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de ScS, et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

2. Méthode

Ce PNDS a été élaboré en collaboration avec les centres de référence (Annexe 1) à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la «Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins par le centre de référence d'une maladie rare» publiée par la HAS (mars 2006).

¹ À titre dérogatoire, notamment lorsque le diagnostic est fait à l'hôpital ou dans un contexte d'urgence, un autre médecin peut établir ce protocole de soins. La prise en charge à 100 % pourra alors être ouverte pour une durée de 6 mois, éventuellement renouvelable.

Le contenu de ce PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire (Annexe 1).

Une liste des actes et prescriptions a été définie à partir du PNDS et en utilisant les formats des formulaires de prise en charge à 100 % des soins proposés par les différents organismes d'assurance maladie.

3. La sclérodémie systémique

3.1 Définition

La ScS est une maladie rare au cours de laquelle surviennent des manifestations viscérales, en particulier vasculaires périphériques, digestives, cardio-pulmonaires et rénales.

Elle se caractérise par des anomalies de la microcirculation et des lésions de sclérose cutanée et/ou viscérale. Les lésions de sclérose cutanée peuvent être modestes, distales (doigts, orteils) et au niveau du pourtour buccal, ou étendues au-dessus des coudes et des genoux, voire au niveau du tronc. Il existe des formes rares «*sine scleroderma*», sans sclérose cutanée.

3.2 Épidémiologie

La ScS touche avec prédilection les femmes (3 à 8 femmes pour 1 homme). Il existe un pic de fréquence entre 45 et 64 ans. La prévalence de la ScS est encore mal connue, évaluée à plus de 200/million d'habitants aux États-Unis et en Océanie, et à 20 à 80/million d'habitants en Asie, où elle est probablement sous estimée. En France, la prévalence de la ScS est de 158/millions d'habitants dans une étude réalisée en 2004 dans le département de Seine Saint-Denis, permettant par extrapolation d'évaluer le nombre des patients adultes ayant une ScS en France entre 6 000 et 8 000.

3.3 Physiopathologie

La physiopathologie de la ScS est complexe et encore mal comprise, associant des dysfonctionnements des cellules endothéliales, des fibroblastes, et des lymphocytes.

Le dysfonctionnement des fibroblastes se caractérise par une activation incontrôlée favorisant la synthèse de matrice extra-cellulaire en excès. Les cellules endothéliales synthétisent en excès de l'endothéline 1, vasoconstricteur puissant. Des anticorps antinucléaires sont détectables dans le sérum de la majorité des patients, dirigés contre des protéines nucléaires ou reconnaissant les cellules endothéliales et/ou les fibroblastes. Le stress oxydatif semble jouer un rôle majeur dans la pathogénie de la ScS.

L'ensemble de ces anomalies pourrait être associé à un terrain génétique prédisposé.

Les ScS sont parfois favorisées par une exposition à certains facteurs environnementaux comme la silice et les solvants.

3.4 Classification des sclérodémies systémiques

Plusieurs classifications des ScS ont été proposées. La classification de l'*American College of Rheumatology* (ACR) est la classification de référence (Annexe 2, Tableau 1). Les critères de cette classification sont très spécifiques mais manquent de sensibilité. Ainsi, le critère majeur correspond à des lésions de sclérose cutanée remontant au-delà des articulations métacarpo-phalangiennes et il suffit à porter le diagnostic de ScS, tandis que la sclérodactylie constitue un critère mineur, et que le diagnostic de ScS ne peut alors être posé qu'en présence d'un autre critère mineur (cicatrices pulpaire, fibrose pulmonaire) (Tableau 1). Cette classification, qui a été mise au point à partir de patients ayant une connectivite, permet de discriminer les patients sclérodémiques des patients atteints d'autres connectivites, mais ne permet pas de porter le diagnostic de ScS en dehors de ce contexte.

En 1988, LeRoy *et al.* ont individualisé 2 formes principales de ScS, les formes diffuses observées chez environ 40 % des patients, au cours desquelles l'atteinte cutanée intéresse la partie proximale des membres et/ou le tronc, et les formes limitées au cours desquelles l'atteinte cutanée ne remonte pas au-dessus des coudes et des genoux.

LeRoy et Medsger ont en 2001 proposé de nouveaux critères pour les formes débutantes de ScS, permettant de distinguer entre les ScS cutanées limitées où l'épaississement cutané reste distal, en aval des coudes et des genoux, et les ScS limitées sans atteinte cutanée (Annexe 2, Tableau 2). Ces critères accordent une importance à la capillaroscopie et aux auto-anticorps spécifiques de la ScS. Les ScS limitées pourraient constituer des formes très précoces de ScS. Cependant, certains patients répondant aux critères de LeRoy et Medsger ne développeront jamais de lésions cutanées de sclérose (ScS *sine scleroderma*).

Enfin, le syndrome CREST, qui associe **C**alcinose, phénomène de **R**aynaud, atteinte o**E**sophagienne, **S**clérodactylie, **I**élangiectasies, est une forme de ScS cutanée limitée. L'intérêt d'individualiser ce syndrome est discutable, aucune des 5 manifestations cliniques du CREST n'étant spécifique de cette forme, et chacune de ces manifestations pouvant s'observer avec une fréquence équivalente dans les formes cutanées diffuses de ScS.

Dans ce PNDS, les sclérodermies systémiques ont été classées en :

- **sclérodermies systémiques cutanées diffuses, si la sclérose cutanée remonte au-dessus des coudes et/ou des genoux ;**
- **sclérodermies systémiques cutanées limitées, si la sclérose cutanée ne remonte pas au-dessus des coudes et des genoux ;**
- **sclérodermies systémiques *sine scleroderma* en l'absence de sclérose cutanée.**

3.5 Évolution et pronostic

L'évolution et le pronostic de la maladie sont très variables et dépendent de la forme de ScS ainsi que de la présence d'atteintes viscérales. Les ScS diffuses sont associées à des lésions cutanées rapidement évolutives, d'extension maximale en 1 à 3 ans après l'apparition du premier signe clinique en dehors du phénomène de Raynaud. Dans ces formes, des manifestations viscérales apparaissent dans les 3 à 5 premières années sous la forme d'atteintes musculaires, digestives, d'une crise rénale, d'une pneumopathie infiltrante diffuse et/ou d'une atteinte cardiaque. Au-delà de cette période, d'autres manifestations viscérales peuvent apparaître, en particulier une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Les ScS limitées entraînent plus rarement des manifestations viscérales mais peuvent se compliquer d'une HTAP au cours de leur évolution. De plus, la mortalité est plus élevée dans les formes diffuses que dans les formes limitées de la maladie. Ainsi, la prise en charge des malades ayant une forme diffuse diffère de celle des patients ayant une forme limitée.

La ScS est responsable d'une réduction significative de la survie avec des taux de survie variant de 35 % à 82 % à 10 ans selon les études. La survie à 10 ans est de 53.4 % dans les formes diffuses, et de 75 % dans les formes limitées. Le pronostic vital dépend essentiellement de la présence d'atteintes viscérales, et plus particulièrement de la présence d'une pneumopathie infiltrante diffuse (PID) sévère (12 à 14 % des cas) et d'une HTAP (8-12 % des cas), qui représentent à elles 2, les premières causes de mortalité dans la ScS.

La gravité de ces atteintes viscérales justifie leur recherche systématique et répétée par un interrogatoire dirigé, un examen clinique et des examens complémentaires, et, pour certaines d'entre elles, comme l'HTAP et la PID, même en l'absence de symptomatologie évocatrice. En effet, leur prise en charge thérapeutique précoce est un facteur déterminant pour la survie des patients et constitue actuellement l'objectif thérapeutique essentiel au cours de la ScS.

3.6 Traitements

Les traitements de fond peuvent être proposés en fonction du type de présentation clinique et des éventuelles atteintes viscérales car ils peuvent diminuer certains symptômes. Cependant, en 2008, aucun traitement de la ScS n'a fait la preuve de son efficacité sur la survie.

Dans ce contexte, une attention particulière devra être portée aux traitements pharmacologiques symptomatiques, qui, pour certains d'entre eux, pourraient influencer le cours évolutif de la maladie. Des thérapeutiques non médicamenteuses comme la rééducation fonctionnelle sont en cours d'évaluation.

Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

1. Évaluation initiale de la sclérodémie systémique

Sa présentation clinique est très hétérogène, l'examen clinique initial doit rechercher les éléments nécessaires au diagnostic de ScS diffuse ou limitée, ainsi qu'au dépistage des atteintes viscérales.

1.1 Objectifs principaux

- Confirmer le diagnostic de ScS ;
- Recherche de facteurs de risque et d'exposition ;
- Préciser le type d'atteinte initiale et la présence d'atteinte(s) viscérale(s) : nombre d'organes atteints et sévérité ;
- Préciser le pronostic en fonction des atteintes viscérales ;
- Dépister les maladies les plus fréquemment associées à la ScS (syndrome de Gougerot-Sjögren, thyroïdite d'Hashimoto, cirrhose biliaire primitive) ;
- Poser les indications thérapeutiques.

1.2 Professionnels impliqués

La prise en charge initiale du patient atteint de ScS est assurée par :

- Un médecin spécialiste de la ScS : dermatologue, interniste, rhumatologue, médecin compétent en médecine vasculaire ;
- D'autres spécialistes fréquemment impliqués : pneumologues, cardiologues, néphrologues, hépatogastroentérologues, immunologistes cliniciens, médecins de réadaptation fonctionnelle, stomatologues, chirurgiens, nutritionnistes ;
- Les centres de référence, les centres de compétences, et leurs réseaux de correspondants ;
- Le médecin traitant ;
- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique.
- Le kinésithérapeute.

Les examens recommandés dans le cadre de l'évaluation initiale sont décrits ci-dessous.

1.3 Examen clinique

► Interrogatoire des patients

Il recherche une exposition éventuelle à la silice, aux solvants, et, si nécessaire, à réaliser une enquête professionnelle.

► Examen physique

Il recherche des éléments objectifs nécessaires au diagnostic.

Le diagnostic doit être évoqué devant l'association d'un phénomène de Raynaud, de signes cutanés, d'un reflux gastro-œsophagien, voire de signes articulaires et musculotendineux.

- Le phénomène de Raynaud
 - Il est parfois associé à des troubles trophiques à type de cicatrices pulpaire ou d'ulcérations digitales ;
 - Il est parfois isolé pendant plusieurs années avant que n'apparaissent d'autres signes de ScS. Il peut cependant, être contemporain d'une atteinte cutanée ou viscérale.
- Les signes cutanés et muqueux

Ils sont exceptionnellement absents. Au cours de la ScS, la ou les modification(s) cutanée(s) confirme(nt) souvent le diagnostic. La sclérose cutanée est parfois absente ou non encore présente. Elle peut évoluer en 3 phases :

 - Phase œdémateuse : inconstante, observée surtout dans les formes diffuses, caractérisée par un gonflement des doigts et des mains qui sont infiltrés ;
 - Phase indurée : épaissement cutané. La peau n'est plus plissable, pouvant adhérer aux plans profonds. La sclérose du visage est responsable d'une disparition des rides du front, d'un nez fin et pincé, d'une diminution de l'ouverture buccale (microstomie) mesurée par la distance entre les arcades dentaires (< 40 mm) ;
 - Phase atrophique : atrophie puis disparition de l'hypoderme aboutissant à une peau fine, de lèvres qui s'affinent, une accentuation des plis radiés péri-buccaux. Parfois, la peau peut revenir à la normale sans autre modification.
- Les troubles trophiques
 - ulcères digitaux :

Ils peuvent être :

 - d'origine ischémique touchant les extrémités des doigts (pulpaire le plus souvent), et pouvant évoluer vers une nécrose, voire une gangrène ;

- mais aussi d'origine mécanique en regard d'une calcinose ou d'un relief osseux ;
- Ils peuvent être d'origine mixte.
 - ▶ Cicatrices pulpaire :
Elles sont à rechercher car elles font parfois suite à un ulcère guéri et sont très évocatrices de phénomène de Raynaud secondaire et de ScS.
- Calcinoses :
lorsqu'elles existent, elles siègent au niveau des parties molles, le plus souvent aux extrémités des doigts.
- Télangiectasies :
elles sont arrondies, localisées aux mains, au visage, aux lèvres et dans la cavité buccale.
- Troubles de la pigmentation :
des plages d'hyperpigmentation ou de dépigmentation peuvent être observées. Quelquefois, un aspect mélanodermique peut être retrouvé.
- Mesure de la sclérose cutanée : score de Rodnan modifié (mRSS)
La technique la plus utilisée pour évaluer l'extension des lésions cutanées est le calcul du score de Rodnan modifié (Annexe 3).
- Signes articulaires et musculotendineux
 - ▶ Atteintes articulaires :
Il s'agit le plus souvent d'arthralgies inflammatoires et de raideur des doigts, des mains et des poignets. Plus rarement, des arthrites sont observées. Des déformations articulaires importantes peuvent survenir.
 - ▶ Les atteintes ténosynoviales
Elles entraînent des frictions tendineuses (crépitations à type de « cuir neuf »). Dans les formes sévères, survenue possible d'une rétraction irréductible des doigts. L'atteinte ténosynoviale peut être à l'origine d'un syndrome du canal carpien.
 - ▶ Les atteintes musculaires
Elles vont de simples myalgies à un déficit moteur proximal avec une prévalence très variable en fonction des critères utilisés (critères cliniques, biologiques, électromyographiques et/ou histologiques).
 - ▶ Les atteintes osseuses
Des résorptions osseuses à type d'acro-ostéolyse sont observées. Elles touchent principalement les phalanges distales des mains et des pieds, mais peuvent également intéresser d'autres sites. Il existe un risque accru d'ostéopénie et d'ostéoporose dans la ScS.

► Recherche d'une atteinte viscérale ou d'une maladie associée

L'examen physique va rechercher les éléments en faveur d'une atteinte viscérale et de maladies associées :

- Atteintes pulmonaires :
 - Pneumopathie infiltrante diffuse :

La pneumopathie infiltrante diffuse (PID) est le plus souvent asymptomatique en début d'évolution avec parfois des râles crépitants aux bases pulmonaires. Les autres signes cliniques (toux et dyspnée d'effort) sont tardifs et non spécifiques.
 - HTAP :

Elle peut être révélée par une dyspnée d'effort, une asthénie, des douleurs thoraciques, des lipothymies et des syncopes, des hémoptysies, un souffle systolique d'insuffisance tricuspидienne ou éclat du B2 au foyer pulmonaire, et un œdème déclive.
- Atteintes cardiaques :

Les signes cliniques pouvant révéler une atteinte cardiaque sont les suivants : signes d'insuffisance cardiaque gauche et/ou droite, troubles du rythme et/ou de la conduction, signes de péricardite.
- Atteintes rénales :

Les signes cliniques pouvant révéler une atteinte rénale, voire une crise rénale sont les suivants : hypertension artérielle, parfois maligne, oligurie, protéinurie, éventuellement signes d'insuffisance ventriculaire gauche.

Les facteurs prédictifs de survenue d'une crise rénale sclérodermique (CRS) sont résumés en annexe 9 (Tableau1).
- Atteintes digestives
 - atteinte œsophagienne : elle peut être révélée par une dysphagie, une odynophagie, des douleurs rétrosternales (secondaires aux troubles moteurs œsophagiens), un reflux gastro-œsophagien, ainsi que par d'éventuelles complications (œsophagite, sténose peptique, endobrachyœsophage).
 - atteinte gastrique : elle peut être révélée par un syndrome dyspeptique, une anorexie, une satiété précoce, des nausées, des vomissements et au maximum une intolérance alimentaire totale, évocateurs d'une gastroparésie associée ou non à un bézoard favorisé par l'atonie gastrique. Une hémorragie digestive peut révéler un estomac pastèque ou des télangiectasies.

- atteinte de l'intestin grêle : ses signes d'appel cliniques ne sont pas spécifiques (gêne abdominale, ballonnements, nausées et/ou vomissements, troubles du transit).

Un syndrome de malabsorption avec syndrome de pullulation microbienne peut être révélé par une altération de l'état général (perte de poids, symptomatologie carencielle) et une diarrhée associée à un syndrome carenciel clinique et/ou biologique.

Un syndrome de pseudo-obstruction intestinale peut être révélé par des douleurs abdominales diffuses, une constipation et un météorisme d'intensité variable survenant de façon intermittente, réalisant un syndrome subocclusif voire occlusif à répétition alors associé à une malnutrition plus ou moins importante.

- atteinte colique : le principal signe clinique est une constipation (≤ 2 selles spontanées hebdomadaires) ou une fausse diarrhée de constipation associée à un météorisme abdominal, pouvant aboutir à un syndrome occlusif associé à une stase stercorale importante (pancolique) et/ou d'un fécalome rectal.
- atteinte anorectale : elle justifie la recherche d'une incontinence fécale, d'un prolapsus rectal.

Ces atteintes digestives, lorsqu'elles sont présentes, doivent, faire rechercher une dénutrition dont le diagnostic est posé en présence d'un ou de plusieurs des critères suivants :

- Réduction des ingesta ;
- Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois ;
- Indice de masse corporelle (IMC) < 20 chez l'adulte et < 21 chez le sujet âgé.² ;
- Albuminémie < 35 g/l ; sans être spécifique de la dénutrition, lorsqu'elle est présente, majore le stade de celle-ci.

- Atteinte urogénitale :

Il est nécessaire de rechercher entre autre une dysfonction érectile fréquente chez l'homme, et une rare petite vessie sclérodémique.

² IMC (kg/m^2) = taille^2 (m^2) / poids (kg) (poids et taille mesurés et non déclaratifs)

► Recherche d'une autre maladie auto-immune associée

La ScS est associée à une autre maladie auto-immune dans environ 1/3 des cas.

- Syndrome de Gougerot-Sjögren

Un syndrome sec cutanéomuqueux est présent chez 1/3 à 2/3 des patients. Un authentique syndrome de Gougerot-Sjögren répondant aux critères américano-européens est retrouvé dans environ 10 % des cas.

Il est nécessaire de réaliser :

- une mesure du flux salivaire à la recherche d'une sécheresse buccale ;
- un examen ophtalmologique à la recherche d'un syndrome sec oculaire.

- Thyroïdite

Une atteinte thyroïdienne clinique n'est pas rare. Une authentique thyroïdite d'Hashimoto est présente dans moins de 5 % des cas.

- Cirrhose biliaire primitive

La cirrhose biliaire primitive survient chez moins de 5 % des patients atteints de ScS. Cette association est dénommée syndrome de Reynolds.

► Évaluation du retentissement fonctionnel à visée pronostique et évaluation thérapeutique

Il est nécessaire d'évaluer au moment du diagnostic le retentissement fonctionnel de la ScS.

1.4 Examens paracliniques

Les examens paracliniques permettent :

- de confirmer le diagnostic de ScS ;
- de rechercher des complications viscérales ;
- de mettre en évidence une maladie associée.

► Examens permettant de confirmer le diagnostic de ScS

La recherche d'autoanticorps et la réalisation de la capillaroscopie périunguéale constituent les examens complémentaires de première intention.

- Recherche d'autoanticorps :
 - Anticorps antinucléaires (AAN) : par immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2 (titre $\geq 1/160$) ;
 - En cas de présence, des AAN, identification de leur spécificité.
 - Anticorps spécifiques de la ScS :
 - Anticorps anticentromères définis par l'aspect de la fluorescence.
 - Anticorps antitopo-isomérase I (Anti-ScI70). Leur identification repose sur la diffusion en gélose, l'ELISA ou l'immunoblot ;
 - Anticorps anti-ARN polymérase III (ELISA), associés à un risque accru de survenue d'une crise rénale.
- Anticorps non spécifiques de la ScS :
 - Anticorps anti-RNP ;
 - Anticorps anti-PM/Scl ;
 - Autres anticorps en fonction du contexte clinique.

- Capillaroscopie périunguéale

Cet examen permet de rechercher une microangiopathie.

Seule la présence de mégacapillaires et la raréfaction capillaire sont des éléments évocateurs mais non spécifiques de la ScS. Les mégacapillaires peuvent être retrouvés également dans les dermatomyosites et dans les connectivites mixtes.

- La réalisation d'une biopsie cutanée n'est recommandée qu'en cas de doute diagnostique avec un syndrome sclérodémiforme ou pseudo-sclérodémiforme.

► **Autres examens biologiques nécessaires lors de l'évaluation initiale**

- Hémogramme ;
- TP-TCA ;
- Vitesse de sédimentation, CRP ;
- Ionogramme plasmatique, urée, créatininémie, bandelette urinaire ;
- Exploration des anomalies du bilan hépatique (ASAT, ALAT, gammaGT, bilirubine totale et phosphatases alcalines) ;
- Glycémie à jeun, calcémie, phosphorémie ;
- Créatinie Kinase (CK) ;
- Électrophorèse des protéines sériques.

► **Examens paracliniques permettant de mettre en évidence une complication viscérale ou une maladie associée**

- Myopathies :
 - Dosage des CK et éventuellement de l'aldolase ;
 - En fonction de la symptomatologie clinique, un électromyogramme, une IRM musculaire et une biopsie musculaire seront éventuellement réalisés. Les patients ayant une myopathie inflammatoire ont des anticorps anti-PM/Scl dans 50 % des cas.
- Atteinte ostéoarticulaire
 - Rechercher des anticorps antipeptides cycliques citrullinés (CCP) dans les polyarthrites destructrices ;
 - Radiographies des mains à la recherche d'érosions ou de pincements articulaires et/ou de lésions de calcinose ;
 - En fonction de la symptomatologie, d'autres radiographies pourront être effectuées.
- Pneumopathie infiltrante diffuse
 - Radiographie thoracique de face ;
 - Spirométrie avec mesure de la DLCO ;
 - Gaz du sang si nécessaire ;
 - Tomodensitométrie thoracique haute résolution (TDMHR) ;
 - En présence d'une PID, un test de marche de 6 minutes peut être effectué. Il n'est cependant pas validé au cours de la ScS ;
 - Le lavage bronchoalvéolaire peut être effectué dans certaines situations (recherche d'agent infectieux par exemple) ;
 - Biopsie pulmonaire : il n'y a pas d'indication à réaliser une biopsie pulmonaire chez les patients ayant une PID hormis de très rares cas particuliers.

- Hypertension artérielle pulmonaire (cf. PNDS HTAP sur le site Internet de la HAS)
 - ▶ Examens biologiques
 - Dosage du BNP ou du NT-proBNP ;
 - Anticorps antiphospholipides ;
 - TSH, T4.
 - ▶ Actes techniques :
 - Radiographie de thorax de face ;
 - Électrocardiogramme ;
 - Spirométrie avec mesure de la DLCO ;
 - Test de marche de 6 minutes ;
 - Échographie Doppler cardiaque (Annexe 4) ;
 - En cas de suspicion d'HTAP, cathétérisme cardiaque droit ;
 - Gaz du sang si nécessaire ;
 - Scanner thoracique haute résolution ;
 - Scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion ;
 - Échographie hépatique avec Doppler portal.
- Atteintes cardiaques
 - ▶ Examens biologiques
 - Dosage des peptides natriurétiques (BNP ou NT-proBNP) en cas de suspicion d'ischémie ou de dysfonction ventriculaire gauche ou droite.
 - ▶ Examens morphologiques et actes techniques
 - Électrocardiogramme ;
 - Électrocardiographie sur au moins 2 dérivations, avec enregistrement continu pendant au moins 24 heures ;
 - Echo-doppler cardiaque.
- Atteintes rénales
 - ▶ Examens biologiques
 - Créatinine, ionogramme plasmatique, urée ;
 - Estimation du débit de filtration glomérulaire ;
 - Frottis sanguin avec recherche de schizocytes et dosage des réticulocytes, LDH, bilirubine libre, haptoglobine ;
 - Protéinurie des 24 heures ;
 - Sédiment urinaire ;
 - Une recherche d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sera réalisée de préférence en cas de syndrome néphritique, ou d'insuffisance rénale inexpliquée.
 - ▶ Examens morphologiques et actes techniques
 - Échographie rénale et des voies urinaires ;
 - Biopsie rénale

La réalisation d'une biopsie rénale n'est pas indispensable pour porter le diagnostic de crise rénale sclérodermique. En revanche, elle est nécessaire dans les formes atypiques.

- Atteintes digestives
 - ▶ Examens biologiques
 - Dosage de l'hémoglobine ;
 - Fer sérique, ferritinémie ;
 - Dosages des vitamines B9 et B12 : en cas d'anémie macrocytaire arégénérative ;
 - Dosage de la vitamine B6 et du cuivre : une carence peut simuler une anémie ferriprive arégénérative ;
 - Dosage des vitamines liposolubles A, D, E et vitamine B1 (thiamine) en cas d'atteinte du grêle avec pullulation microbienne ;
 - Électrophorèse des protéines sériques ;
 - Bilan d'exploration de l'hémostase ;
 - Pré-albumine et albumine en cas de suspicion de dénutrition.
 - ▶ Examens morphologiques et actes techniques
 - Fibroscopie œsogastro-duodénale :
 - Elle n'est pas systématique ; elle peut être proposée au cours du bilan initial ;
 - Elle doit être réalisée chez les patients ayant des symptômes gastro-œsophagiens et/ou une anémie ferriprive ;
 - Si elle est réalisée, elle permet de diagnostiquer entre autres un endobranchyœsophage, un estomac pastèque, des télangiectasies.
 - La manométrie œsophagienne : elle signe l'atteinte digestive dont elle est un bon marqueur (atteinte motrice prédominant sur les 2/3 inférieurs de l'œsophage). Elle ne doit pas être faite en présence d'une œsophagite.
- Syndrome de malabsorption et pseudo-obstruction intestinale chronique
 - ▶ Test respiratoire au glucose : utilisé par certaines équipes pour dépister une pullulation microbienne ; d'autres équipes proposent d'emblée un test thérapeutique avec des antibiotiques à visée digestive et non pas à large spectre ;
 - ▶ Transit du grêle ou scanner abdominopelvien ou entéroscanner documentera l'atteinte motrice intestinale ;
 - ▶ La manométrie de l'intestin grêle peut être proposée en cas de troubles moteurs digestifs ou de suspicion de pseudo-obstruction intestinale chronique si manométrie œsophagienne et imagerie digestive non conclusive.

- Troubles moteurs coliques ou anomalies muqueuses coliques
 - Radiographie de l'abdomen sans préparation éventuellement complétée par un scanner abdominal en cas de syndrome occlusif ou de suspicion de pneumatose kystique ;
 - La coloscopie peut être réalisée en cas de suspicion d'hémorragie digestive basse.
- Atteinte anorectale
Chez les patients ayant une incontinence fécale, seront effectués :
 - Un examen proctologique ;
 - Une manométrie anorectale en cas d'incontinence fécale sans prolapsus rectal afin de pouvoir proposer une rééducation biofeedback anorectale.

► **Examens permettant de mettre en évidence une maladie associée**

Ces examens seront réalisés en fonction du contexte clinique et/ou biologique.

- Thyroïdite d'Hashimoto
 - Dépistée par dosage de TSH et de T4 ;
 - En cas d'hypothyroïdie : anticorps antithyroglobuline et/ou anticorps antithyroperoxydase ;
 - Échographie thyroïdienne.
- Syndrome de Gougerot-Sjögren
 - Anticorps anti-SSA et anti-SSB ;
 - Biopsie des glandes salivaires accessoires ;
 - éventuellement, scintigraphie des glandes salivaires.
- Cirrhose biliaire primitive
 - Exploration des anomalies du bilan hépatique ;
 - Anticorps antimitochondriaux de type II, anticorps anti-GP 210 ;
 - Échographie hépatobiliaire ;
 - Bili-IRM ;
 - Ponction biopsie hépatique en seconde intention.
- D'autres maladies systémiques peuvent beaucoup plus rarement être associées comme le lupus érythémateux systémique, le syndrome des antiphospholipides ou la polyarthrite rhumatoïde, ou vascularite associée aux ANCA.

2. Prise en charge thérapeutique

2.1 Objectifs

L'absence de traitement global agissant simultanément sur chacun des différents mécanismes pathogéniques de la ScS rend la prise en charge thérapeutique particulièrement difficile.

Le traitement des atteintes viscérales est l'objectif essentiel. Il est fonction du type et de la sévérité des atteintes viscérales (Annexe 11).

Le traitement a pour objectif :

- de limiter ou d'arrêter la progression de la maladie ;
- d'en réduire les séquelles ;
- d'améliorer la qualité de vie des patients par une prise en charge du handicap et de la perte de fonction ;
- de limiter les effets secondaires.

2.2 Professionnels impliqués

La prise en charge est multidisciplinaire et coordonnée par le médecin traitant en lien avec les spécialistes et les médecins hospitaliers du centre de référence et/ou de compétence.

Les spécialistes le plus souvent impliqués sont identiques à ceux répertoriés dans la section évaluation initiale (1.2)

2.3 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique comprend l'ensemble des activités (sensibilisation, information, apprentissage centré sur l'apprenant, aide psychologique et sociale) destinées à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, prendre en charge son état de santé et favoriser, dans la mesure du possible, un retour aux activités normales.

L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension du patient ayant une ScS et de ses proches.

L'information doit porter :

- sur l'histoire naturelle et le pronostic de la ScS, sur les traitements prescrits, leurs effets indésirables possibles ;
- sur la planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles et leurs résultats.

L'éducation thérapeutique portera en particulier sur les points suivants :

- Connaissance des symptômes de la maladie, en précisant les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation. Toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation ;
- Apprentissage des mesures préventives du phénomène de Raynaud, du RGO, et de l'arrêt du tabac ;
- En cas de traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur, l'information doit porter sur :
 - l'éventuelle nécessité d'une contraception chez la femme et l'homme, nécessitant l'avis d'un médecin spécialiste ;
 - l'éventuelle contre-indication à l'allaitement ;
 - le risque de stérilité.
- Sensibilisation au respect du calendrier vaccinal.

Différents moyens sont mis à disposition des professionnels de santé pour aider leur projet d'éducation thérapeutique. Les centres de référence et de compétences ont en particulier des missions d'information.

2.4 Rôle des associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients.

Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.

Les associations de patients et de nombreux sites internet peuvent apporter des informations utiles (Annexe 5)

2.5 Traitements pharmacologiques

Pour des raisons de simplicité, les guides médecins citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée.

Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Si, pour des raisons explicites, tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

► **Traitement des atteintes spécifiques et atteintes d'organe**

● **TRAITEMENT DU PHÉNOMÈNE DE RAYNAUD**

► Introduction

La sévérité du phénomène de Raynaud au cours de la ScS justifie son traitement. Aucun traitement ne permet de le faire disparaître. Le traitement a pour but de réduire le nombre de crises, d'améliorer la qualité de vie, et de prévenir la survenue de troubles trophiques digitaux.

- Deux types de traitements médicaux peuvent être proposés : pharmacologiques et non pharmacologiques.

- *Mesures non pharmacologiques :*

On recommande chez tous les patients les mesures suivantes :

- Protection vis-à-vis du froid : éviction quand cela est possible, port de gants, utilisation de vêtements "techniques", utilisation de chauffeuses ;
- Protection vis-à-vis des microtraumatismes avec parfois nécessité d'aménagement des postes de travail ;
- Arrêt du tabac qui multiplie par 3 le risque de troubles trophiques digitaux ;
- Éviter les médicaments vasoconstricteurs (Annexe 6) ;
- Rééducation fonctionnelle comprenant une éducation posturale et des manœuvres hyperémiantes, massage luttant contre l'œdème et assouplissant les téguments.

Des thérapeutiques "alternatives" telles que l'acupuncture et les techniques de biofeedback n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

- *Traitements pharmacologiques*

- **Vasodilatateurs :**

Trois médicaments en France ont une AMM intitulée « traitement d'appoint du phénomène de Raynaud » (naftidrofuryl et dihydroergocryptine) ou « amélioration du phénomène de Raynaud » (extraits de ginkgo biloba). Leur efficacité est mal établie.

- **Inhibiteurs calciques :**

Ce sont les médicaments de première intention (nifédipine, diltiazem, nifédipine, nisoldipine, amlodipine, féléodipine). Ils réduisent

significativement le nombre et la sévérité des attaques de phénomène de Raynaud.

Le seul inhibiteur calcique à avoir obtenu une AMM est la nifédipine, qui dans la ScS, à la dose de 30 mg/j permet d'obtenir une diminution de 30 % du nombre de crises.

- **Un analogue de la prostacycline**

L'Iloprost administré par voie intraveineuse, à la dose d'une ampoule (0,05 mg) par jour pendant 5 jours, a une AMM dans les « phénomènes de Raynaud sévères avec troubles trophiques en évolution ».

- **Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V : sildénafil.**

Un seul essai a été publié montrant une amélioration partielle du phénomène de Raynaud dans une population de patients incluant des sclérodermiques. Une évaluation plus complète est nécessaire pour recommander l'utilisation du sildénafil (hors AMM).

- *Traitements chirurgicaux.*

Il n'y a pas d'indication à la sympathectomie thoracique et digitale sous-adiuvicelle au cours du phénomène de Raynaud non compliqué.

● **TRAITEMENT DES ULCÈRES DIGITAUX**

▸ Traitement local

Le but du traitement local est d'obtenir la cicatrisation et de traiter les surinfections.

Les principes du traitement sont les suivantes :

- **Détersion mécanique** d'une hyperkératose recouvrant une ulcération, d'un fond nécrotique ou fibrineux après anesthésie locale (crème anesthésiante Emla à 5 % ou xylocaïne gel à 2 % ou nébulisateur 5 % (**hors AMM**)). Si l'anesthésie locale est insuffisante, on peut avoir recours au protoxyde d'azote (AMM).
- **Nettoyage des plaies** au sérum physiologique ou à l'eau et au savon.
- **Pansements occlusifs** : hydrogels en cas de plaie sèche, fibrineuse ou nécrotique pour favoriser la détersion, pansements aux hydrocolloïdes, hydrocellulaires, hydrofibres, à l'acide hyaluronique, tulle neutre vaseliné ou paraffiné, en phase de bourgeonnement (Annexe 7).

La recherche et le traitement d'une surinfection sont systématiques.

En cas de surinfection superficielle, des pansements à pouvoir antibactérien (pansements à la Sulfadiazine argentique) peuvent être prescrits.

▸ Traitement médicamenteux de l'ulcération active.

- **Les inhibiteurs calciques** : d'efficacité modeste, mais démontrée dans le traitement du phénomène de Raynaud de la ScS, il n'y a pas de données dans la littérature permettant de juger de leur éventuelle efficacité dans le traitement des ulcérations digitales. S'ils sont déjà prescrits aux patients, ils seront maintenus à la dose maximale tolérée.

- **Les analogues de la prostacycline** :

Dans la majorité des cas, le traitement médicamenteux repose sur les analogues de la prostacycline par voie intraveineuse (Iloprost) même si le niveau de preuve scientifique de leur efficacité curative est faible, en l'absence d'alternative thérapeutique.

Le schéma thérapeutique le plus souvent proposé est : Iloprost en seringue autopulsée à la dose de 0,5 à 2 ng/kg/min, adapté au débit maximum de tolérance, sur 6 à 8 heures pendant 5 jours. Cette cure de 5 jours peut éventuellement être renouvelée en fonction de la réponse clinique.

- **Antagoniste des récepteurs de l'endothéline : le bosentan**

Il n'y a pas d'indication à prescrire le bosentan en traitement curatif des ulcères digitaux.

- **Les assauts liquidiens** : Il n'y a pas de données suffisantes pour que l'on puisse recommander leur utilisation.

▸ Traitement chirurgical

- **Amputation** : Il faut éviter au maximum le recours à la chirurgie d'amputation, et laisser évoluer spontanément la zone de nécrose jusqu'à l'auto-élimination. Une amputation limitée est cependant parfois nécessaire en cas de gangrène humide, ou d'ostéite résistant au traitement médical, pour préserver le maximum de tissu sain, ou encore en cas de vaste ulcération sans espoir de réépithélialisation.

- **Sympathectomie** : la sympathectomie périartérielle des artères digitales, intermétacarpiennes, radiales et cubitales, éventuellement couplée à des reconstructions artérielles microchirurgicales n'a pas d'efficacité démontrée. Elle s'accompagne d'un taux de récurrence important, et elle n'est qu'exceptionnellement envisagée comme intervention de sauvetage après échec des traitements médicaux, en cas d'ischémie rebelle et étendue.

- **Une réduction chirurgicale du volume d'une calcification** peut être proposée en cas d'ulcérations persistantes et douloureuses en regard d'une volumineuse calcinose, ou d'infections récidivantes non jugulées par une antibiothérapie.

- **Chirurgie fonctionnelle des doigts.**
 - Traitement préventif des récurrences d'ulcérations.

- **antagoniste des récepteurs de l'endothéline** : le bosentan a une efficacité préventive sur l'apparition de nouveaux ulcères. Cette efficacité préventive est plus marquée dans les formes sévères à risque d'ulcérations digitales multiples. Le médicament est administré à la dose de 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines, puis à 125 mg deux fois par jour. une évaluation de l'efficacité est faite à 6 mois avec possibilité de reconduction du traitement.

- **Inhibiteurs calciques** : bien que leur efficacité dans la prévention des récurrences ne soit pas démontrée, s'ils sont déjà prescrits, ils seront maintenus en traitement du phénomène de Raynaud.

- **Analogues de la prostacycline** : Actuellement, il n'y a pas d'argument suffisant pour recommander l'usage de l'Iloprost en traitement séquentiel préventif de la récurrence des ulcères digitaux.

- **TRAITEMENT DES ATTEINTES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR**

- Atteintes articulaires et périarticulaires

- Les arthralgies et arthrites peuvent être traitées par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), sur une courte durée avec une surveillance de la fonction rénale et du risque d'ulcère gastroduodénal.

- Les corticoïdes peuvent être proposés en cas d'échec des AINS, à des doses ne dépassant pas 10 mg/j à 15 mg/j de prednisone.

- Aucun DMARD (*disease-modifying antirheumatic drugs*) n'a été évalué par des études contrôlées randomisées dans les atteintes articulaires de la ScS.

- Le méthotrexate : Son efficacité au cours de la ScS n'a été jugée que sur l'atteinte cutanée et sur la qualité de vie mais pas sur l'atteinte articulaire. Cependant, il peut être proposé en cas d'atteinte polyarticulaire inflammatoire, par analogie avec la polyarthrite rhumatoïde. La voie injectable doit être privilégiée notamment en cas d'atteinte gastro-intestinale (hors AMM).

- L'hydroxychloroquine, la Salazopyrine, le léflunomide et la D-pénicillamine sont parfois prescrits (**hors AMM**).

- Les anti-TNFalpha sont déconseillés car suspectés d'aggraver une PID.

- Les ténosynovites peuvent être traitées de la même manière que les atteintes articulaires

- Les infiltrations de corticoïdes peuvent être prescrites en cas d'atteinte articulaire ou ténosynoviale, ainsi qu'en cas de syndrome du canal carpien.

- Atteintes musculaires

Les atteintes musculaires inflammatoires sévères justifient le recours à la corticothérapie à doses élevées (1 mg/kg/j de prednisonne), mais qui susceptible de majorer le risque de crise rénale sclérodermique. Pour réduire ce risque, d'autres traitements immunosuppresseurs et/ou les immunoglobulines intraveineuses peuvent être associés à visée d'épargne cortisonique.

- Calcinoses

Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité dans cette complication.

- Les AINS et la colchicine peuvent être utilisés en cas de poussée inflammatoire.
- Les antivitamines K et les biphosphonates ne doivent pas être utilisés.
- Dans certaines situations, une exérèse chirurgicale peut être proposée afin de favoriser la cicatrisation et éviter les surinfections.

- Atteintes osseuses

Il n'y a pas d'étude concernant la prise en charge de l'ostéoporose dans la ScS.

- Les mesures hygiéno-diététiques préventives de l'ostéoporose sont indispensables. Une carence en vitamine D doit être systématiquement recherchée et corrigée.
- Un traitement de fond par calcium, vitamine D et biphosphonates est recommandé en cas d'ostéoporose. En cas d'atteinte digestive la forme intraveineuse doit être privilégiée. D'autres médicaments curatifs de l'ostéoporose peuvent être éventuellement proposés.

- **TRAITEMENT DE LA PNEUMOPATHIE INFILTRANTE DIFFUSE**

- Traitements symptomatiques

- Arrêt définitif du tabac.
- Oxygénothérapie lorsqu'il existe une hypoxémie importante ($PaO_2 < 60$ mmHg) ou une désaturation à l'effort.
- Traitement d'éventuelles surinfections respiratoires, d'autant plus fréquentes que la PID est évoluée.
- Vaccination contre le virus de la grippe (**remboursement non prévu par la législation**), et le pneumocoque en cas de fibrose pulmonaire.

- Le recours à la kinésithérapie et à la réhabilitation respiratoire doit être discuté dans tous les cas.
- Optimisation du traitement du reflux gastro-œsophagien.
- Prise en charge d'une dénutrition.

▸ Traitements de fond

- Il n'existe à ce jour aucune recommandation de traitement de fond pour les PID de ScS.
 - Le cyclophosphamide (hors AMM) est recommandé par le groupe de travail dans les formes évolutives (perte de 10 % de la CVF ou ≥ 200 ml et 15 % de la DLCO ou ≥ 3 ml/min/mmHg dans la dernière année). Il pourrait être proposé également aux formes d'emblée graves. Le groupe de travail recommande d'utiliser le CYC par voie intraveineuse (IV) à la dose de 0,6 à 0,7 g/m² toutes les 4 semaines pour une durée minimale de 6 mois. Les adaptations de doses en fonction de l'âge et de la fonction rénale des patients sont détaillées en annexe (annexe 8). Les patients des deux sexes en période d'activité génitale doivent avoir une contraception efficace. Chez les femmes en âge de procréer : il importe de vérifier par un test de grossesse, l'absence de grossesse avant l'administration de cyclophosphamide. Les patients désirant procréer doivent être avertis du risque d'aménorrhée ou azoospermie parfois définitive ; de ce fait il peut être envisagé une conservation du sperme.
 - En cas de stabilisation ou d'amélioration des volumes pulmonaires ou de la DLCO, à la fin du traitement par CYC, le groupe de travail recommande de maintenir un traitement immunosuppresseur (azathioprine ou mycophénolate mofétil (MMF)) (**hors AMM**).
 - En cas d'échec du traitement par CYC ou d'aggravation sous traitement d'entretien, un avis doit être pris auprès du centre de référence ou de compétences.
 - Les corticoïdes peuvent être prescrits en association avec le CYC. Compte tenu des risques de survenue d'une crise rénale chez les patients sclérodermiques, le groupe de travail recommande l'utilisation des corticoïdes à des doses ≤ 15 mg/jour de prednisone orale (**hors AMM**).
 - Dans les formes très évolutives de PID avec insuffisance respiratoire sévère malgré les traitements précédemment cités, et en l'absence d'autre atteinte viscérale sévère, une transplantation mono- ou bipulmonaire peut être envisagée. Les résultats d'une greffe pulmonaire sont superposables en termes de survie à ceux obtenus pour les patients ayant reçu une transplantation pulmonaire pour une fibrose pulmonaire idiopathique.

● **TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE**

Un PNDS portant sur l'HTAP est accessible sur le site Internet de la HAS.

- ▶ Traitements non spécifiques

- *Traitement anticoagulant et diurétique*

- Par analogie avec l'HTAP idiopathique, les AVK sont recommandés au cours de l'HTAP sévère associée à la ScS avec pour objectif un INR entre 1,5 et 2,5. Le rapport bénéfices/risques doit être évalué individuellement du fait de l'augmentation du risque d'hémorragies digestives
- Le traitement diurétique associé au régime sans sel doit être adjoint aux traitements spécifiques, s'il existe des signes cardiaques droits.

- *Oxygénothérapie*

Elle est prescrite le plus souvent lorsqu'il existe une hypoxémie importante (PaO₂ < 60 mmHg) ou une désaturation à l'effort, à visée principalement symptomatique.

- *Les vaccinations antigrippale et antipneumococcique*

Elles sont recommandées.

(vaccin antigrippal : **remboursement non prévu par la législation**)

- ▶ Traitements spécifiques

- *Médicamenteux*

- **Inhibiteurs calciques (hors AMM) :**

Ils ont des indications très limitées. Ils ne s'adressent qu'aux patients ayant une HTAP répondant au test au NO lors du cathétérisme cardiaque droit (baisse de la PAP moyenne d'au moins 10 mmHg pour atteindre un niveau inférieur à 40 mmHg avec un débit cardiaque normal ou augmenté). Cela concerne moins de 1 % des patients sclérodermiques avec HTAP. Chez les sujets non répondeurs, les inhibiteurs calciques prescrits à faible dose pour le phénomène de Raynaud peuvent être maintenus à condition qu'ils ne soient pas bradycardisants.

- **Injection intraveineuse continue de prostacycline (époprosténol)**

L'époprosténol est autorisé dans le traitement de l'HTAP associée à une connectivité de classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA. Il est administré en perfusion intraveineuse continue à l'aide d'un cathéter tunnellisé. En situation d'urgence il peut être administré sur une voie veineuse périphérique.

- **Analogues de la prostacycline**

L'iloprost en aérosols est autorisé dans le traitement de l'HTAP idiopathique ou familiale, de classe fonctionnelle III de la NYHA. Il n'a pas d'AMM dans la ScS.

Il est déconseillé d'utiliser l'iloprost en aérosols en 1^{re} ligne dans l'HTAP associée à la ScS du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques possibles et du risque d'effet rebond. Son association à d'autres médicaments comme le sildénafil ou les inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline peut être discutée au cas par cas avec un centre de référence ou de compétences.

Le tréprostinil administré par voie sous-cutanée en perfusion continue est autorisé dans l'HTAP idiopathique ou familiale de classe fonctionnelle III de la NYHA. Il n'a pas d'AMM dans la ScS. Selon les recommandations du groupe de travail « Maladies Vasculaires Pulmonaires » de la Société de Pneumologie de Langue Française, l'HTAP associée à la ScS fait partie des indications pertinentes du tréprostinil.

- **Antagonistes des récepteurs de l'endothéline**

- Le bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs ETA et ETB, actif par voie orale, et autorisé (utilisation dans le cadre de l'AMM) dans l'HTAP associée à une connectivité de classe fonctionnelle III de la NYHA. Le bosentan est débuté à la dose de 62,5 mg matin et soir pendant 4 semaines, puis est augmenté à la dose de 125 mg matin et soir selon la tolérance clinique et hépatique (Bilans hépatiques réguliers).

Le bénéfice apporté par ailleurs par le bosentan sur la prévention des ulcérations digitales amène à conseiller l'utilisation du bosentan en 1^{re} intention en cas d'HTAP associée à la ScS de classe fonctionnelle III de la NYHA si le patient a une maladie ulcéreuse digitale sévère.

- Le sitaxentan (inhibiteur sélectif des récepteurs A de l'Endothélin-1) est autorisé (**AMM européenne**) dans l'HTAP associée à une connectivité de classe fonctionnelle III de la NYHA. La posologie est de 100 mg une fois par jour. Une surveillance hépatique est nécessaire.
- L'ambrisentan (inhibiteur sélectif des récepteurs A de l'Endothélin-1) est autorisé dans l'HTAP associée à une connectivité de classe fonctionnelle II et III de la NYHA. La posologie recommandée au

cours de la ScS est de 10 mg une fois par jour. Une surveillance hépatique est nécessaire.

- Inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 : sildénafil oral

Le sildénafil est autorisé dans le traitement de l'HTAP idiopathique, familiale ou associée à la ScS de classe fonctionnelle III de la NYHA. La posologie employée est de 20 mg trois fois par jour.

- *Chirurgicaux*

- Atrioseptostomie :

C'est une alternative thérapeutique qui peut être utile au cours des HTAP sévères, en particulier chez les patients sur liste de transplantation pulmonaire et dont l'état de santé continue de se dégrader malgré un traitement médical maximal. Elle n'est toutefois pas réalisée en routine en France.

- Transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire :

Il s'agit de l'ultime recours en cas d'HTAP sévère, insuffisamment améliorée par un traitement médical maximal. L'indication de transplantation est posée systématiquement par les centres de référence.

Quel que soit le traitement de 1^{re} ligne choisi, la situation des patients doit être réévaluée à 3 ou 4 mois. L'absence d'amélioration de classe fonctionnelle, l'absence d'amélioration significative du test de marche de 6 minutes, l'apparition de signes cardiaques droits ou d'aggravation des signes d'HTAP, doivent être considérés comme des indicateurs d'échec thérapeutique. Un nouveau cathétérisme cardiaque droit doit être discuté en partenariat avec le centre de référence ou un centre de compétences avant d'envisager une intensification thérapeutique qui passe souvent par l'utilisation de traitements combinés. L'absence d'amélioration doit amener à rapidement discuter l'utilisation de prostacycline ou d'analogues par voie injectable.

● **TRAITEMENT DES ATTEINTES CARDIAQUES**

- Troubles de la conduction et troubles du rythme

Les troubles du rythme cardiaque doivent être traités par les antiarythmiques. Les bêtabloquants ne sont pas contre-indiqués mais leur utilisation est limitée du fait du risque d'aggravation du phénomène de Raynaud et d'ulcération ischémique.

- Péricardite

En cas de péricardite symptomatique, un traitement par AINS peut être proposé en première intention. Les exceptionnelles tamponnades pourraient justifier de fortes doses de corticoïdes en association à un drainage péricardique.

- ▶ Atteinte myocardique

Un inhibiteur calcique peut être proposé pour améliorer la perfusion et la réserve coronaire. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) peuvent y être associés, en particulier lorsqu'il existe une dysfonction ventriculaire patente. Dans les dysfonctions avancées, les diurétiques et la digoxine peuvent être proposés.

Les très rares myocardites peuvent justifier de fortes doses de corticoïdes.

- **TRAITEMENT DE LA CRISE RÉNALE SCLÉRODERMIQUE**

- ▶ Traitement préventif

Aucune étude ne démontre qu'une administration prophylactique d'IEC prévient la survenue d'une crise rénale sclérodémique. La prednisone à une dose > 15 mg/j prescrite dans les trois mois précédents semble favoriser la survenue d'une crise rénale sclérodémique.

Les patients à risque (Annexe 9) devront avoir une éducation thérapeutique et effectuer une autosurveillance régulière de la pression artérielle.

- ▶ Traitement curatif

L'enjeu principal est le contrôle précoce de la pression artérielle avec un objectif ≤ 120 mmHg pour la pression artérielle systolique et < 80 mmHg pour la pression artérielle diastolique dans les 72 heures suivant l'instauration du traitement. Un schéma thérapeutique type est proposé (Annexe 10).

Il n'y a aucune indication aux immunosuppresseurs et aux échanges plasmatiques et une corticothérapie est contre-indiquée.

- ***Traitement antihypertenseur***

- **IEC** : seule classe thérapeutique à avoir démontré une efficacité et à avoir modifié le pronostic de la crise rénale sclérodémique. Cette démonstration repose sur des études de suivi de cohortes. Un IEC de demi-vie courte, par exemple le captopril, est généralement recommandé en augmentant la dose jusqu'à la dose maximale de 150 mg/j. L'augmentation classique de la créatininémie sous IEC ne doit pas faire diminuer leur dose.
- **Un inhibiteur calcique par voie parentérale (nicardipine)**, doit être associé précocement si la pression artérielle n'est pas contrôlée par les

IEC seuls.

- **Régime hyposodé** et éventuellement **traitement diurétique**.

- *Épuration extra-rénale*

Le recours à l'épuration extrarénale doit être envisagé précocement si l'HTA est mal contrôlée ou si la fonction rénale se dégrade rapidement. Les problèmes de voies d'abord chez ces patients ne doivent pas retarder sa mise en place.

- *Traitement des formes normotensives*

- Le traitement des formes normotensives fait également appel aux IEC qui sont prescrits dans ce cas à doses plus faibles.
- Un sevrage de la dialyse peut être observé dans les deux premières années suivant la survenue d'une crise rénale sclérodermique chez des malades avec une pression artérielle normalisée sous IEC.
- Dès lors, il est communément admis de ne transplanter les patients sclérodermiques que passé ce délai de deux ans. La survie d'un greffon rénal est de l'ordre de 57 % à 5 ans.

- **TRAITEMENT DES ATTEINTES DIGESTIVES**

- Œsophagites et troubles moteurs œsophagiens

Le traitement du reflux gastro-œsophagien et de ses complications repose sur :

- les mesures hygiénodiététiques et posturales destinées à le prévenir : prise de repas fractionnés, réduction voire l'arrêt de la consommation de tabac, d'alcool, de thé, café et chocolat, surélévation de la tête du lit, et éviter de s'allonger durant les 3 heures suivant les repas
- les prokinétiques (dompéridone, métoclopramide)
- les antisécrétoires : inhibiteurs de la pompe à protons
- la prise en charge de la gastroparésie et de la constipation qui peuvent être des facteurs aggravants

Les dilatations endoscopiques sont parfois nécessaires pour les sténoses peptiques résistantes au traitement médical. Le groupe de travail ne recommande pas la chirurgie antireflux, qui n'a pas d'efficacité démontrée.

▸ **Gastroparésie**

Le traitement repose en première intention sur les prokinétiques (métoclopramide, dompéridone). En cas de syndrome dyspeptique sévère non amélioré par les prokinétiques, un traitement par érythromycine est préconisé à la posologie maximale quotidienne de 750 mg en trois prises (Dose prokinétique). La gastroparésie peut entraîner des états de dénutrition sévère nécessitant une alimentation entérale ou jéjunale prolongée.

▸ **Estomac pastèque**

Le traitement médical de l'estomac pastèque fait appel aux inhibiteurs de la pompe à protons. En l'absence d'amélioration des signes cliniques, un traitement endoscopique (coagulation par le plasma Argon, laser ND-YAG) peut s'avérer nécessaire. En cas d'échec des traitements précédents, l'antrectomie peut être indiquée.

▸ **Atteintes intestinales**

- ***Troubles moteurs responsables de syndrome de malabsorption et/ou de pseudo-obstruction intestinale***

Les prokinétiques sont peu efficaces. Ainsi, en l'absence d'amélioration sous prokinétiques, l'instauration des analogues de la somatostatine, et principalement de l'octréotide (50 µg/jour par voie sous-cutanée, dose prokinétique), peut être proposée (hors AMM). La manométrie de l'intestin grêle permet de prédire la réponse à l'octréotide et d'éviter de prescrire ce médicament chez les patients non répondeurs. Cependant, cet examen n'est pas dénué de risque et un test thérapeutique peut lui être préféré. Enfin, lorsque le syndrome de malabsorption est sévère, accompagné d'une dénutrition importante, une alimentation entérale voire parentérale pourra être indiquée.

- ***Syndrome de malabsorption par pullulation microbienne***

Le traitement fait appel à une antibiothérapie (hors AMM) en cures mensuelles alternées d'une semaine dans le syndrome de malabsorption lié à une pullulation microbienne (par exemple norfloxacine 400 mg x 2/j amoxicilline 1gx3/j-metronidazole 250 mg x 3/j). L'alternance des molécules d'antibiotiques est proposée afin d'éviter l'émergence d'une flore bactérienne intestinale multirésistante.

- ***Atteinte colique***

Le traitement de la constipation repose sur les mesures hygiénodiététiques (alimentation équilibrée en fibres et en mucilages, hydratation satisfaisante, activités physiques régulières), les laxatifs et les lavements évacuateurs.

- ***Prolapsus rectal et incontinence fécale***

- Le traitement du prolapsus rectal est chirurgical.

- Le traitement de l'incontinence anale est d'abord préventif. Les efforts de poussée prolongés et itératifs doivent être proscrits chez les patients ayant une constipation opiniâtre ; il peut ensuite être fait appel à la rééducation par technique de biofeedback.

- **Dénutrition**

La prise en charge de la dénutrition va dépendre de sa cause. Lorsque cela est possible, il faut privilégier les compléments nutritionnels oraux. Cependant au cours de la sclérodémie, la dénutrition est soit en rapport avec une atteinte spécifique du tube digestif soit des fausses routes. L'alimentation entérale et parfois parentérale est alors nécessaire.

► **Traitements de fond de la sclérodémie systémique**

Aucun traitement de fond antifibrosant ou immunosuppresseur n'a permis d'obtenir une amélioration de la survie dans une étude prospective randomisée.

- Traitements vasoactifs dans le traitement des ScS
Les inhibiteurs calciques sont largement utilisés dans la ScS pour le traitement du phénomène de Raynaud mais pourraient aussi avoir d'autres actions, globalement favorables dans l'évolution de la maladie.
- Traitements antifibrosants
de nombreuses molécules ayant la propriété d'inhiber la synthèse de collagène par le fibroblaste *in vitro* ont été évaluées au cours de la ScS. aucune d'entre elles n'a d'efficacité démontrée.
- traitement immunosuppresseurs
 - ▶ Corticoïdes
La prednisonne peut être utilisée dans les formes diffuses d'évolution récente et rapidement progressive, en particulier dans les formes œdémateuses sans dépasser la dose de 15 mg/j (hors AMM).
 - ▶ Méthotrexate
Deux études de faible effectif ont mis en évidence un bénéfice modéré du méthotrexate (MTX) sur l'atteinte cutanée (hors AMM).
 - ▶ Ciclosporine A
Ce traitement peut entraîner une crise rénale aiguë : le groupe de travail ne recommande pas sa prescription.
 - ▶ Cyclophosphamide
Un bénéfice modeste sur l'atteinte cutanée et interstitielle pulmonaire a été montré dans la ScS (hors AMM).
 - ▶ Azathioprine

Très peu de données sont disponibles dans la littérature concernant l'utilisation de l'azathioprine dans le traitement de la ScS. Ce traitement peut cependant être proposé en relais du CYC en cas d'efficacité de ce dernier (**hors AMM**).

- ▶ Mycophénolate mofétil

Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant l'utilisation du mycophénolate mofétil dans le traitement de la ScS. Ce traitement peut cependant être proposé dans certains cas (**hors AMM**).

- Autogreffe de cellules souches périphériques

L'intensification thérapeutique avec chimiothérapie à forte dose et autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) est en cours d'évaluation dans un essai prospectif européen.

- Autres traitements non chirurgicaux

- ▶ Rééducation fonctionnelle

La rééducation fonctionnelle est prescrite en complément du traitement médicamenteux. La rééducation cherche à réduire le handicap fonctionnel tant au plan locomoteur que cutané, vasculaire ou respiratoire. Elle permet de lutter contre les conséquences « mécaniques » de la ScS tout en conservant une activité aussi normale que possible. Certains exercices permettent un entretien ou un gain de la mobilité articulaire, d'autres permettent d'entretenir les capacités physiques en endurance.

- ▶ Orthèses

Des orthèses de mains sont souvent prescrites. Les orthèses de repos visent à prévenir les déformations articulaires. De nombreuses orthèses peuvent être prises en charge au moins partiellement par la sécurité sociale. Les orthèses dynamiques des mains (orthèses d'enroulement et d'extension) visent à corriger les déformations et à entretenir ou à gagner de la mobilité. Il faut les porter idéalement 2 à 3 fois par jour pendant une heure, afin de posturer les doigts en flexion. Lorsqu'il existe des ulcérations cutanées sur la face dorsale des doigts, des orthoplasies (coussinets en mousse) sont parfois nécessaires afin de pouvoir supporter l'orthèse.

- ▶ Dispositifs adaptatifs

Les aides techniques de même que les aménagements du domicile (changement de robinetterie...), peuvent être proposés avec l'aide des maisons départementales des personnes handicapées. Lorsque ces adaptations sont onéreuses et que le patient a des revenus modestes, une aide financière exceptionnelle est possible.

▸ Traitements physiques

Les traitements physiques ont un intérêt dès le début de la maladie mais aucune stratégie consensuelle n'a été définie.

- Des exercices en flexion/extension et postures d'extension sont utiles pour préserver au mieux la mobilité articulaire et lutter contre l'apparition de la rétraction des doigts.
- La confection d'orthèses de repos doit être proposée de façon précoce pour éviter la rétraction des doigts en flexion.
- Des cures thermales peuvent être proposées, en particulier en cas d'atteinte articulaire ou de phénomène de Raynaud sévère.

3. Suivi

3.1 Objectifs

- Préciser l'activité et la sévérité de la maladie ;
- Dépister des atteintes viscérales infracliniques ;
- Évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements ;
- Rechercher une éventuelle comorbidité.

3.2 Professionnels impliqués

Les consultations nécessaires dans le parcours de soins sont fonction du bilan initial et de l'évolution :

- Médecin traitant ;
- Centre de référence et/ou de compétences ;
- Consultations spécialisées.

3.3 Rythme et contenu des consultations

La fréquence de ces consultations et de la réalisation des examens doit être adaptée :

- à l'état clinique du patient ;
- à la sévérité et à l'évolution de la maladie sous traitement ;
- aux traitements utilisés (surveillance, tolérance, effets indésirables).

Au moins une consultation annuelle dans un centre de référence ou de compétences est recommandée.

● Examen clinique

L'examen clinique de suivi est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale. La fréquence des consultations est adaptée à l'évolutivité clinique. De manière générale, la fréquence de l'examen clinique est :

- En cas de forme cutanée diffuse diagnostiquée depuis moins de 2 ans, une surveillance clinique trimestrielle est indiquée.
- En cas de forme cutanée limitée en l'absence d'atteinte viscérale, une surveillance clinique semestrielle est indiquée.

La fréquence des consultations varie cependant en fonction de la sévérité initiale et du type d'atteinte viscérale et/ou de la survenue d'événements intercurrents. Un examen clinique est nécessaire à chaque modification de traitement.

Lors de chaque examen clinique, une attention particulière doit être portée sur l'état nutritionnel ainsi que l'aspect fonctionnel des atteintes cutanées et articulaires. En effet, une évaluation des rétractions cutanées, tendineuses et des amplitudes articulaires doit être réalisée afin d'adapter au mieux la prise en charge par les rééducateurs et kinésithérapeutes.

Examens paracliniques

La fréquence de ces examens, ainsi que la prescription d'autres examens complémentaires biologiques, est adaptée :

- à l'état clinique du patient,
- à l'activité et la sévérité de la maladie,
- aux traitements prescrits (surveillance, tolérance, effet secondaire).

Seuls seront détaillés les examens indispensables au dépistage et au suivi des complications et atteintes viscérales survenant classiquement au cours de la ScS.

D'autres examens pourront être réalisés en fonction de l'évolution de chaque patient. Les examens complémentaires propres au suivi de l'HTAP lorsqu'elle est présente sont détaillés dans le PNDS HTAP (site Internet de la HAS).

► Examens biologiques systématiques à chaque visite, adaptés au rythme du suivi clinique précédemment défini.

- NFS-plaquettes, vitesse de sédimentation
- Réticulocytes, schizocytes, haptoglobine, LDH en cas de suspicion de crise rénale sclérodermique
- Ionogramme sanguin, créatininémie, CRP
- Albuminémie, préalbuminémie, exploration des anomalies du bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma GT, bilirubine totale et phosphatases alcalines)
- bandelette urinaire (éventuellement ECBU et protéinurie)
- les anticorps antinucléaires et les anticorps spécifiques de la ScS ne sont pas un marqueur d'évolutivité de la maladie. Ils ne doivent pas être répétés systématiquement.

Un bilan de dépistage ou de suivi des complications viscérales est réalisé généralement annuellement, éventuellement plus fréquemment notamment dans les formes cutanées diffuses récentes.

- Spirométrie avec mesure de la DLCO
 - Tous les ans ou de façon plus rapprochée en cas de PID et/ou d'HTAP déjà diagnostiquée ;
 - Pour certaines équipes un test de marche de 6 minutes est proposé dans le suivi, même en l'absence d'HTAP.
- Radiographie thoracique de face :
Tous les ans, à la recherche d'une PID ou dans le cadre du suivi d'une PID préexistante
- Tomodensitométrie thoracique haute résolution.
 - Systématique en cas d'exacerbation aiguë ou subaiguë de la PID
 - En dehors de ce cas de figure, à réaliser en cas de modification clinique, d'aggravation fonctionnelle ou de modification radiographique inexpliquée.
- Lavage bronchoalvéolaire
 - Il n'y a pas d'indication au lavage bronchoalvéolaire systématique au cours du suivi d'une PID
 - Il est utile au cours de l'évolution s'il existe un doute entre une évolutivité de la PID ou une complication infectieuse.
- Échographie cardiaque annuelle avec mesure de la vitesse de fuite tricuspidiennne et de la pression artérielle pulmonaire systolique pour le dépistage de l'HTAP (Annexe 4) et/ou d'une cardiomyopathie
- Cathétérisme cardiaque droit pour confirmation diagnostique d'une HTAP puis au minimum tous les ans au cours du suivi en cas d'HTAP avérée
- Test de marche de 6 minutes : systématique au minimum tous les 6 mois ou à chaque modification thérapeutique en cas d'HTAP
- Électrocardiogramme tous les ans ou plus fréquemment en cas de symptômes
- Électrocardiographie sur au moins 2 dérivations, avec enregistrement continu pendant au moins 24 heures
- Échographie rénale, éventuellement ponction biopsie rénale en cas de suspicion de crise rénale sclérodermique
- Endoscopie digestive :
 - En cas de dysphagie, d'aggravation d'un RGO, d'hémorragie digestive ou d'anémie ferriprive
 - systématique chez les patients ayant un endobrachyœsophage :
 - tous les 3 mois en cas de dysplasie de haut grade
 - annuelle, dans les autres cas
- Autres examens à visée digestive : uniquement chez les patients symptomatiques ou en fonction du contexte.

Annexe 1. Liste des personnes ayant collaboré à l'élaboration du PNDS sur la sclérodémie

Ce travail a été coordonné par le Dr Alice Bérezné, Centre de référence du groupe 1, maladies auto-immunes et maladies systémiques rares, Service de médecine interne, CHRU Cochin, Paris, sous la direction du Pr Loïc Guillevin, du Pr Luc Mouthon, et du Pr Hachulla en liaison avec le Dr Emmanuel Corbillon, chef de projet au Service Affections de longue durée et accords conventionnels, et réalisé avec les participants suivants :

Groupe multidisciplinaire rédactionnel :

D^f ALLANORE Yannick, CHU Cochin, Rhumatologie A, Paris.
D^f BEREZNE Alice, CHU Cochin, Médecine Interne, Paris.
P^f CABANE Jean, CHU Saint-Antoine, Médecine Interne, Paris.
P^f CONSTANS Joël, CHU Bordeaux, Médecine Interne, Bordeaux.
P^f GUILLEVIN Loïc (directeur du centre de référence), CHU Cochin, Médecine Interne, Paris.
P^f HATRON Pierre-Yves, CHRU Lille, Médecine Interne, Lille.
D^f IMBERT Bernard, CHRU Grenoble, Médecine Vasculaire, Grenoble.
P^f KAHAN André, CHU Cochin, Rhumatologie, Paris.
P^f HACHULLA Éric, CHRU Lille, Médecine Interne – Directeur du centre de référence de Lille.
P^f MARIE Isabelle, CHRU Rouen, Médecine Interne, Rouen.
P^f MOUTHON Luc, CHU Cochin, Médecine Interne, Paris.
P^f SIBILIA Jean, CHRU Strasbourg, Rhumatologie, Strasbourg.
D^f TOLEDANO Cécile, CHU Saint-Antoine, Médecine Interne, Paris.

Groupe de lecture :

P^f CARPENTIER Patrick, CHU Grenoble, Médecine Vasculaire, Grenoble.
Mme CONDETTE Géraldine, infirmière de recherche et d'éducation, CHRU Lille, Médecine Interne, Lille.
P^f FRANCES Camille, CHU TENON, Dermatologie, Paris.
P^f HUMBERT Marc, CHU Antoine Bécclère, Pneumologie et réanimation respiratoire, Clamart.
P^f MEYER Olivier, CHU BICHAT, Rhumatologie, Paris.
P^f POIRAUDEAU Serge, CHU Cochin, Service de Rééducation et de réadaptation de l'appareil locomoteur et des pathologies du rachis, Paris.
P^f SEGUY David, CHRU Lille, Hépatogastroentérologie, Lille.
P^f VALEYRE Dominique, CHU Avicenne, Pneumologie, Bobigny.

Groupe de travail

D^f BEREZNE Alice, CHU Cochin, Médecine Interne, Paris.

P^f COTTIN Vincent, hôpital Louis Pradel, Hospices civils de Lyon, Centre de Référence des maladies orphelines pulmonaires, Pneumologue, Lyon.

P^f FRANCES Camille, CHU Tenon, Dermatologie, Paris.

M^f GODARD Dominique, Association de patients, Estavar.

D^f GOTTENBERG Jacques Éric, CHU Bicêtre, Rhumatologie, Kremlin Bicêtre.

P^f GUILLEVIN Loïc, Centre de référence – CHU Cochin, Paris.

P^f HACHULLA Éric, Centre de référence, CHU Lille.

D^f LADRIERE Laurence, médecin-conseil RSI, Lille.

P^f MESSING Bernard, Service de Gastroentérologie et Assistance Nutritive. Centre labélisé pour les maladies intestinales rares. Centre Agréé de Nutrition Parentérale à domicile pour l'adulte, Île-de-France. CHU Beaujon, Clichy.

P^f MOUTHON Luc, Centre de référence, CHU Cochin, Paris.

D^f NUNES Hilario, Pneumologie, CHU Avicenne, Bobigny.

P^f VANHILLE Philippe, CHU Valenciennes, Néphrologie, Valenciennes.

Annexe 2. Classification des sclérodémies systémiques

Tableau 1. Critères de classification de la sclérodémie systémique de l'American Rheumatism Association (ARA)

Critère majeur

Sclérodémie cutanée proximale*

Critères mineurs

Sclérodactylie

Cicatrice déprimée d'un doigt ou perte de substance de la partie distale de la pulpe digitale

Fibrose pulmonaire des bases

Le diagnostic de ScS peut être porté si le patient a 1 critère majeur ou 2 critères mineurs.

*sclérose cutanée remontant vers la racine des membres au-delà des articulations métacarpo- et/ou métatarsophalangiennes.

D'après l'American Rheumatism Association, 1980

Tableau 2. Critères de classification des formes débutantes de sclérodémie systémique

Sclérodémie systémique limitée

- Phénomène de Raynaud documenté objectivement par l'examen clinique, le test au froid ou le test de Nielsen ou équivalent

plus

- soit une anomalie capillaroscopique (dilatation capillaire et/ou zones avasculaires) ;

- soit la présence d'anticorps spécifiques de la sclérodémie systémique (anticentromère, antitopo-isomérase I, antifibrillarine, anti-PM-Scl, antifibrine ou anti-RNA polymérase I ou III à un titre $\geq 1/100$).

Sclérodémie systémique cutanée limitée

En plus des critères précédents, les patients ont une infiltration cutanée distale en aval des coudes et des genoux (l'épaississement de la peau peut toucher les doigts, les mains, les avant-bras, les pieds, les orteils, le cou et la face en l'absence d'infiltration cutanée des bras, du thorax, de l'abdomen, du dos et des cuisses).

D'après Leroy et Medsger, 2001

Annexe 3. Score de Rodnan Modifié (RSSm)

	DROIT				GAUCHE			
Doigts	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Mains	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Avant-bras	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Bras	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Cuisses	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Jambes	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Pieds	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Face	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Face antérieure du thorax	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Abdomen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Ce score évaluant 17 points du corps par la simple palpation cutanée l'importance de son épaissement :

0 = épaisseur cutanée normale

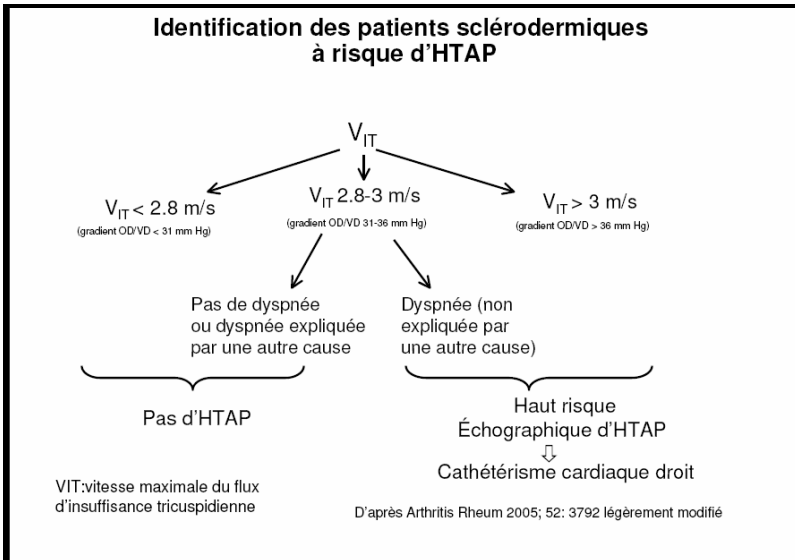
1 = épaissement minime

2 = épaissement modéré

3 = épaissement sévère

Il s'agit d'un score non invasif, facile à réaliser, validé comme marqueur pronostique par plusieurs études (Clements *et al.*, 1993).

Annexe 4. Algorithme de dépistage de l'HTAP au cours de la ScS



Annexe 5. Liste alphabétique des associations de patients et liens utiles

Informations destinées aux professionnels de santé :

- *Club Rhumatisme et Inflammation*, <http://www.crinet.com/>
- EUSTAR – *eular scleroderma trials*, <http://www.eustar.org/>
- GFEV – Groupe français d'étude des vascularites, Paris, <http://www.vascularites.org>
- GFRS – *Groupe Français de Recherche sur la Sclérodémie*, <http://www.sclerodermie.org/>
- Orphanet, <http://www.orpha.net/>
- SNFMI, Société nationale française de médecine interne, <http://www.snfmi.org/>

Informations destinées aux patients :

- *Alliance maladies rares*, <http://www.alliance-maladies-rares.org/>
- ASF – Association des sclérodermiques de France, <http://www.sclerodermique.com/>
- EURORDIS, Fédération d'associations de malades et d'individus actifs dans le domaine des maladies rares, <http://www.eurordis.org/sommaire.html>
- FMO – Fédération des maladies orphelines, <http://www.maladies-orphelines.fr>
- Maladies Rares Info Services – Plate-forme Maladies Rares – 102, rue Didot – 75014 Paris. Tél. Azur : 0 810 63 19 2 0 (prix d'un appel local)
E-mail : info-services@maladiesrares.org, site Web : <http://www.maladiesraresinfo.org/>
- HTAP France, association des patients atteints d'Hypertension Artérielle Pulmonaire, <http://www.htapfrance.com/>
- Orphanet, <http://www.orpha.net/>
- *Paediatric Rheumatology InterNational Trials Organisation (PRINTO) et de la Paediatric Rheumatology European Society (PREs)*, <http://www.printo.it/pediatric-rheumatology/>

Annexe 6. Médicaments vasoconstricteurs contre-indiqués au cours du syndrome de Raynaud

Décongestionnants nasaux par voie locale ou générale
▪ Pseudo-éphédrine
▪ Phényléphrine
▪ Phénylpropanolamine
Antimigraineux dérivés de l'ergot de seigle
▪ Dihydroergotamine
▪ Ergotamine
Bêtabloquants (contre-indication relative)
Collyres bêtabloquants antiglaucomateux
Traitements de l'hyperprolactinémie
▪ Bromocriptine
▪ Cabergoline
▪ Lisuride
Antiparkinsonien
▪ Pergolide

D'après Francès *et al.*, 2008

Annexe 7. Pansements adhésifs disponibles en France pour le traitement des ulcères digitaux

Types de pansement	Nom de spécialité	Remarques
Hydrocolloïdes	Comfeel Plus [®] , Duoderm E [®] , Algoplaque HP [®] , Askina Biofilm [®] , Sureskin standard [®] , Restore [®] , Hydrocoll [®] , Tegasorb [®] , Tetracolloid	Plaque épaisse, adhésives
	Comfeel Plus Transparent [®] , Duoderm Extramine [®] , Askina Biofilm Transparent [®] , Sureskin extramine [®] , Algoplaque Film [®] , Hydrocoll thin [®] , Tegasorb Thin [®]	Plaque mince, semi-transparente, permettant un contrôle visuel
Hydrogels	Comfeel Purilon [®] , IntraSite Gel [®] , Duoderm Hydrogel [®] , Askina gel [®] , Hydrosorb Plaque [®] , Normlgel [®] , UrgoHydrogel [®] , Sureskin Hydrogel [®]	Pansement sous forme de gel
Alginates	Algostéril [®] , Sorbsan [®] , Urgosorb [®] , Comfeel Seasorb [®] , Askina Sorb [®] , Algisite [®] , Melgisorb [®] , Sorbalgon [®]	Compresses non adhésives, absorbantes
Hydrofibres	Aquacel compresses [®] , Aquacel mèche [®] , Aquatulle [®]	Compresses non adhésives, plaies très exsudatives
Tulles neutres	Vaselitulle [®] , Unitulle [®] , Lomatuell [®] , Jelonet [®]	
Interfaces	Urgotul [®] , Adaptic [®] , Physiotulle Atrauman [®] , Mépitel [®] , Cellosorb [®]	Moins adhérents que les tulles traditionnels
Films de polyuréthane	Epiview [®] , Opsite Flexigril [®] , Opsite Post-Op [®] , Tegaderm [®] , Dermafilm [®] , Visulin [®] , Lumiderm 6000 [®] , Hydrofilm [®] , Mefilm [®] , Askina Derm [®] , Opraflex [®] , Epitect film [®]	Films adhésifs transparents

D'après Francès *et al.*, 2008

Annexe 8. Précautions d'emploi du cyclophosphamide

1. Adaptation des doses en fonction de l'âge et de la fonction rénale et précaution d'emploi

Proposition d'adaptation des doses de cyclophosphamide IV – d'après les recommandations en cours de rédaction par les membres de l'EUVAS		
Âge	Si créatinémie <300µmol/l ou DFG>25 mg/m ²	Si créatinémie >300µmol/l ou DFG<25 mg/m ²
<65 ans	700 mg/m ²	600 mg/m ²
>65 ans	600 mg/m ²	500 mg/m ²

Une hydratation préalable et durant la perfusion est indispensable. Elle est complétée par la prescription de mesna (prescrit dans certains cas pour des doses de cyclophosphamide plus faibles que dans l'AMM*), administré durant et après la perfusion de cyclophosphamide :

- 1/3 de la dose équivalente de cyclophosphamide (en mg) à H0
- puis 2/3 de la dose à fin de la perfusion (90^e minute)
- ou 2/3 de la dose à H 4, si administré par voie orale.

Ces mesures visent à prévenir la cystite hémorragique et pourraient réduire le risque de cancer de la vessie.

*Indications du mesna dans l'AMM : « prévention de la toxicité urinaire des oxazaphosphorines (cyclophosphamide à fortes doses : ≥ à 600 mg/m², ifosfamide quelle que soit la dose) »

Une contraception efficace devra être prise pendant toute la durée du traitement par cyclophosphamide

2. surveillance du traitement par cyclophosphamide

La surveillance du traitement par cyclophosphamide repose sur un hémogramme au minimum :

- avant chaque perfusion ;
- toutes les 2 semaines pendant toute la durée du traitement ;

Si les leucocytes totaux sont < 4.10⁹/l à la date programmée du bolus, la dose sera réduite de 25 %, voire reportée en cas de cytopénie franche (polynucléaires neutrophiles < 1 000/mm³) (en essayant de ne pas repousser de plus de 2 semaines le traitement, auquel cas une autre thérapeutique devra être discutée).

En cas de neutropénie $< 500/\text{mm}^3$, il est conseillé d'administrer des facteurs de croissance granulocytaires une antibiothérapie en cas de syndrome fébrile.

Annexe 9. Proposition de prise en charge des patients ayant une crise rénale sclérodermique

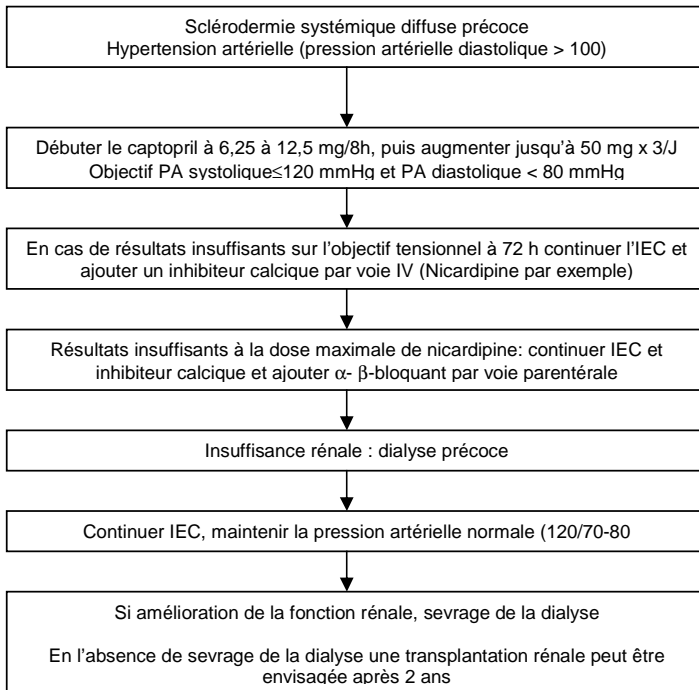
Tableau1. Critères prédictifs de survenue d'une CRS.

Facteurs prédictifs de la survenue de crise rénale
Atteinte cutanée diffuse
Progression rapide de l'atteinte cutanée
Durée d'évolution < 4 ans
Événement cardiaque récent
Péricardite
Insuffisance ventriculaire gauche
Anémie de survenue récente
Anticorps anti-ARN polymérase III
Traitement par prednisone > 15 mg/j dans les trois mois précédents

D'après Steen, 2003

Annexe 10. Proposition de prise en charge des patients ayant une crise rénale sclérodermique

Schéma 1. Schéma thérapeutique de la crise rénale sclérodermique



Annexe 11. Traitements de la sclérodémie systémique en fonction de l'organe atteint

Manifestations	Traitement
Pneumopathie infiltrante diffuse	Cyclophosphamide Corticothérapie à faible dose (10 mg/j) (discutée) Oxygénothérapie Transplantation monopolmonaire ou bipulmonaire
Hypertension artérielle pulmonaire	Oxygénothérapie Anticoagulants Diurétiques Epoprostenol Antagonistes des récepteurs de l'endothéline : bosentan, sitaxentan, ambrisentan Inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase : sildenafil Atrioseptostomie Transplantation cardio-pulmonaire
Cœur	Inhibiteurs calciques Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine Antiarythmique digitaliques Diurétiques
Crise rénale	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine inhibiteurs calciques par voie intraveineuse Epuration extra-rénale Transplantation rénale

Manifestations	Traitement
Atteinte vasculaire périphérique	<p>Inhibiteurs calciques</p> <p>Analogues de la prostacycline,</p> <p>Antagonistes des récepteurs A et B de l'endothéline : Bosentan (prévention de la survenue de nouvelles ulcérations digitales)</p>
Atteinte digestive	<p><u>O</u>esophage : inhibiteurs de la pompe à protons, prokinétiques (métoclopramide, dompéridone)</p> <p><u>E</u>stomac : inhibiteurs de la pompe à protons, érythromycine à dose prokinétique (750 mg en 3 prises/j)</p> <p><u>G</u>rêle : octréotide à dose prokinétique (50 à 100 µg/j), antibiotiques (norfloxacine, amoxicilline, métronidazole)</p> <p><u>A</u>limentation entérale : En cas de dénutrition sans atteinte motrice gastro-intestinale ou troubles de la déglutition</p> <p><u>N</u>utrition parentérale : En cas de dénutrition avec atteinte du grêle ou troubles de la déglutition</p>
Atteinte articulaire	<p>Anti-inflammatoires non stéroïdiens</p> <p>Corticoïdes à faible dose (10 mg/j)</p> <p>Méthotrexate</p>
Myopathie	<p>Corticoïdes à forte dose (jusqu'à 1 mg/kg)</p> <p>Méthotrexate</p> <p>Immunoglobulines intraveineuses</p>

Annexe 12. Bibliographie

1. Allanore Y, Avouac J, Wipff J, Kahan A. New therapeutic strategies in the management of systemic sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(5):607-15.
2. Allanore Y, Wipff J, Kahan A, Boileau C. Genetic basis for systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2007;74(6):577-83.
3. American College of Rheumatology, Reveille JD, Solomon DH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* 2003;49(3):399-412.
4. American Rheumatism Association. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23(5):581-90.
5. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111-7.
6. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, *et al*. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132(6):425-34.
7. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, *et al*. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(4):441-7.
8. Bérezné A, Ranque B, Valeyre D, Brauner M, Allanore Y, Launay D, *et al*. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol* 2008;35(6):1064-72.
9. Calamia KT, Scolapio JS, Viggiano TR. Endoscopic YAG laser treatment of watermelon stomach (gastric antral vascular ectasia) in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(5):605-8.
10. Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37(4):223-35.
11. Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, Steen VD, Brennan P, *et al*. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 1993;20(11):1892-6.
12. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, Mayes M, White B, Wigley F,

- et al.* High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1999;42(6):1194-203.
13. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, Howell K, Blann A, Welsh KI, *et al.* Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology* 2001;40(9):1038-43.
14. Cotton SA, Herrick AL, Jayson MI, Freemont AJ. TGF beta: a role in systemic sclerosis? *J Pathol* 1998;184(1):4-6.
15. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, *et al.* High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353(21):2229-42.
16. Denton CP, Sweny P, Abdulla A, Black CM. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: a report of three cases. *Br J Rheumatol* 1994;33(1):90-2.
17. Denton CP, Merkel PA, Furst DE, Khanna D, Emery P, Hsu VM, *et al.* Recombinant human antitransforming growth factor beta1 antibody therapy in systemic sclerosis. A multicenter, randomized, placebo-controlled phase I/II trial of CAT-92. *Arthritis Rheum* 2007;56(1):323-33.
18. Diot E, Lesire V, Guilmot JL, Metzger MD, Pilore R, Rogier S, *et al.* Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case-control study. *Occup Environ Med* 2002;59(8):545-9.
19. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E, *et al.* Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma. Clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999;42(12):2646-55.
20. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5 Pt 1):1384-7.
21. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La MG, *et al.* Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine* 2002;81(2):139-53.
22. Fiorucci S, Distrutti E, Gerli R, Morelli A. Effect of erythromycin on gastric and gallbladder emptying and gastrointestinal symptoms in scleroderma patients is maintained medium term. *Am J Gastroenterol* 1994;89(4):550-5.
23. Francès C, Allanore Y, Cabane J, Carpentier P, Dumontier C, Hachulla É, *et al.* Prise en charge des ulcères digitaux de la sclérodémie systémique. Recommandations d'un groupe pluridisciplinaire d'experts. *Presse Med* 2008;37(2 Cah 2):271-85.

24. Fries R, Shariat K, von Wilmsowky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005;112(19):2980-5.
25. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, *et al.* Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353(20):2148-57.
26. Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353(13):1412-3.
27. Grassegger A, Schuler G, Hessenberger G, Walder-Hantich B, Jabkowski J, MacHeiner W, *et al.* Interferon-gamma in the treatment of systemic sclerosis: a randomized controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 1998;139(4):639-48.
28. Hachulla É, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, *et al.* Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52(12):3792-800.
29. Haute Autorité de Santé. Méthode d'élaboration du Protocole national de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare. Saint Denis La Plaine: HAS; 2006.
30. Haute Autorité de Santé. Hypertension artérielle pulmonaire Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Saint Denis La Plaine: HAS; 2007.
31. Hendel L, Hage E, Hendel J, Stentoft P. Omeprazole in the long-term treatment of severe gastro-œsophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6(5):565-77.
32. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NSL, *et al.* A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54(12):3962-70.
33. Janini SD, Scott DG, Coppock JS, Bacon PA, Kendall MJ. Enalapril in Raynaud's phenomenon. *J Clin Pharm Ther* 1988;13(2):145-50.
34. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2006;45(Suppl 4):iv14-7.
35. Kettaneh A, Al MO, Tiev KP, Chayet C, Toledano C, Fabre B, *et al.* Occupational exposure to solvents and gender-related risk of systemic sclerosis: a metaanalysis of case-control studies. *J Rheumatol* 2007;34(1):97-103.

36. Korn JH, Mayes M, Matucci CM, Rainisio M, Pope J, Hachulla É, *et al.* Digital ulcers in systemic sclerosis. Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50(12):3985-93.
37. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillevin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology* 2004;43(9):1129-37.
38. Leroy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, *et al.* Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15(2):202-5.
39. Leroy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28(7):1573-6.
40. Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, *et al.* Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003;48(8):2246-55.
41. Mercado U, Arroyo de Anda R, Avendano L, Araiza-Casillas R, Avendano-Reyes M. Metoclopramide response in patients with early diffuse systemic sclerosis. Effects on esophageal motility abnormalities. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5):685-8.
42. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, *et al.* Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62(11):1088-93.
43. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Rheumatology* 2007;46(3):442-5.
44. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, *et al.* Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347(5):322-9.
45. Pham PTT, Pham PCT, Danovitch GM, Gritsch HA, Singer J, Wallace WD, *et al.* Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: case report and review of the literature. *Am J Transplant* 2005;5(10):2565-9.
46. Plastiras SC, Vlachoyiannopoulos PG, Tzelepis GE. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in scleroderma. *Rheumatology* 2006;45(12):1572.
47. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, *et al.* Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1998;Issue 2.

48. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, *et al.* A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001;44(6):1351-8.
49. Pope JE. The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon: a practical approach. *Drugs* 2007;67(4):517-25.
50. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, Beacham JA, Smith RE, Mant TG, *et al.* Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study. *BMJ* 1989;298(6673):561-4.
51. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327(2):76-81.
52. Roberts-Thomson PJ, Jones M, Hakendorf P, Kencana Dharmapatni AA, Walker JG, MacFarlane JG, *et al.* Scleroderma in South Australia: epidemiological observations of possible pathogenic significance. *Intern Med J* 2001;31(4):220-9.
53. Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV, Perez MI, Barr WG, Jimenez SA, *et al.* Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. Results of a multicenter trial. *Arch Dermatol* 1992;128(3):337-46.
54. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, *et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346(12):896-903.
55. Salvat-Melis M, Carpentier PH, Minson CT, Boignard A, McCord GR, Paris A, *et al.* Digital thermal hyperaemia impairment does not relate to skin fibrosis or macrovascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2006;45(12):1490-6.
56. Schachna L, Medsger TA, Dauber JH, Wigley FM, Braunstein NA, White B, *et al.* Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;54(12):3954-61.
57. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berruti V, Bazzi S, Micallef E, *et al.* Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(5):503-8.
58. Seibold JR, Denton CP, Furst D, Mattucci-Cerinic M, Mayes MD, Morganti A, *et al.* Bosentan prevents occurrence but does not speed healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis (SSC) [poster 12]. *ACR 2005 program planner 2005.*
<<http://www.abstractsonline.com/v>

[iewer/?mkey= %7BF5B9F43A %2D15A0 %2D467D %2D8458 %2D5DF32518B4E3 %7D %20>](#)

[consulté le 18-7-2008].

59. Servettaz A, Agard C, Tamby MC, Guilpain P, Guillevin L, Mouthon L. Physiopathologie de la sclérodémie systémique: état des lieux sur une affection aux multiples facettes. *Presse Med* 2006;35(12 Cah 2):1903-15.

60. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, *et al.* Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(6):800-4.

61. Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Pulmonary Vascular Diseases Working Group of the French Society of, Pulmonary Medicine. Les traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire à l'heure de la T2A. Recommandations du groupe de travail "Maladies vasculaires pulmonaires" de la Société de pneumologie de langue française. *Presse Med* 2005;34(19 Pt 2):1456-64.

62. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med* 1991;325(21):1461-7.

63. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in

systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37(9):1283-9.

64. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43(11):2437-44.

65. Steen VD, Medsger TA. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000;133(8):600-3.

66. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29(2):315-33.

67. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66(7):940-4.

68. Stratton RJ, Wilson H, Black CM. Pilot study of antithymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology* 2001;40(1):84-8.

69. Tamaki T, Mori S, Takehara K. Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. *Arch Dermatol Res* 1991;283(6):366-71.

70. 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(25):2655-66.

71. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Berezne A, Agard C, Mehrenberger M, *et al.* Mortality

and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67(1):110-6.

72. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology* 2005;44(2):145-50.

73. Torres JE, Sanchez JL. Histopathologic differentiation between localized and systemic scleroderma. *Am J Dermatopathol* 1998;20(3):242-5.

74. Tyndall A, Saccardi R. Haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune disease: results from phase I/II studies, prospective randomized trials and future directions. *Clin Exp Immunol* 2005;141(1):1-9.

75. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996;35(4):364-72.

76. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007;117(3):557-67.

77. Velayos EE, Masi AT, Stevens MB, Shulman LE. The 'CREST' syndrome. Comparison with systemic sclerosis (scleroderma).

Arch Intern Med 1979;139(11):1240-4.

78. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA, *et al.* Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994;120(3):199-206.



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr