

Protocole National de Diagnostic et de Soins

PNDS 2017

Sclérodermie Systémique

Ce PNDS a été dirigé par les
Professeurs Eric HACHULLA et Luc MOUTHON

**Centre de Référence des Maladies Auto-Immunes
Systémiques Rares du Nord et Nord-Ouest (CeRAINO)**

et

**Centre de Référence des Maladies Auto-Immunes
Systémiques Rares d'Ile de France**

Sous l'égide et avec le partenariat de la
**Filière de Santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-
Inflammatoires Rares (FAI²R)**



Liste des personnes ayant collaboré à l'élaboration du PND Sclérodémie Systémique

Ce travail a été coordonné par le Professeur Eric HACHULLA et le Professeur Luc MOUTHON, sous l'égide et avec le partenariat de la Filière de Santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAI²R).

1. Groupe multidisciplinaire rédactionnel :

Pr Christian AGARD, médecine interne, CHU Nantes
Pr Yannick ALLANORE, rhumatologie, AP-HP Cochin, Paris
Dr Jérôme AVOUAC, rhumatologie, AP-HP Cochin, Paris
Dr Brigitte BADER-MEUNIER, pédiatrie, AP-HP Necker, Paris
Dr Alexandre BELOT, pédiatrie, CHU Lyon
Dr Alice BEREZNE, médecine interne, CH Annecy
Dr Anne-Sophie BOUTHORS, anesthésie, CHU Lille
Mme Géraldine CONDETTE-WOJTASIK, infirmière d'éducation thérapeutique, CHU Lille
Pr Joël CONSTANS, médecine vasculaire, CHU Bordeaux
Pr Pascal de GROOTE, cardiologie, CHU Lille
Dr Elisabeth DIOT, médecine interne, CHU Tours
Dr Florence DUMAS, urgentiste, AP-HP Cochin, Paris
Pr Eric HACHULLA, médecine interne, CHU Lille
Pr Patrick JEGO, médecine interne, CHU Rennes
Pr Francisca JOLY, gastro-entérologie, CHU Beaujon
Pr David LAUNAY, médecine interne, CHU Lille
Dr Véronique LE GUERN, médecine interne, AP-HP Cochin, Paris
Dr Janine-Sophie LE QUINTREC, rhumatologie, AP-HP Cochin, Paris
Dr Géraldine LESCAILLE, odontologie, AP-HP La Pitié-Salpêtrière, Paris
Pr Christophe MEUNE, cardiologie, AP-HP Cochin, Paris
Pr Bruno MOULIN, néphrologie, CHU Strasbourg
Pr Luc MOUTHON, médecine interne, AP-HP Cochin, Paris
Dr Christelle NGUYEN, médecine physique et de réadaptation, AP-HP Cochin, Paris
Dr Nadine OMEISH, odontologie, AP-HP La Pitié-Salpêtrière, Paris
Pr Frédéric PENE, réanimation, AP-HP Cochin, Paris
Pr Marie-Aleth RICHARD, dermatologie, AP-HM La Timone, Marseille
Dr Juliette ROCHEFORT, odontologie, AP-HP La Pitié-Salpêtrière, Paris
Mme Alexandra ROREN, kinésithérapie, AP-HP Cochin, Paris
Pr Olivier SITBON, pneumologie, AP-HP Le Kremlin Bicêtre
Dr Vincent SOBANSKI, médecine interne, CHU Lille
Dr Marie-Elise TRUCHETET, rhumatologie, CHU Bordeaux

2. Groupe de relecture :

Dr Marc BAYEN, médecine générale, Guesnain
Dr Emmanuel BERGOT, pneumologie, CHU Caen
Dr Sabine BERTHIER, médecine interne, CHU Dijon
Dr Julia BOSCO, odontologie, AP-HP La Pitié-Salpêtrière, Paris
Pr Yoram BOUHNİK, hépato-gastro-entérologie, AP-HP Hôpital Beaujon, Clichy
Dr Benjamin CHAIGNE, médecine interne, AP-HP Cochin, Paris
Pr Vincent COTTIN, pneumologie, CHU Lyon
Pr Bruno CRESTANI, pneumologie, AP-HP Bichat, Paris
Dr Christophe DELIGNY, médecine interne, CHU Fort-de-France
Pr Vianney DESCROIX, odontologie, AP-HP La Pitié-Salpêtrière, Paris
Pr Dominique FARGE, médecine interne, AP-HP Saint-Louis, Paris
Mme Dominique GODARD, Association des Sclérodermiques de France, Estavar
Pr Brigitte GRANEL, médecine interne, AP-HM, Marseille
Dr Philippe GUILPAIN, médecine interne, CHU Montpellier
Dr Bernard IMBERT, médecine vasculaire, CHU Grenoble
Pr Alain LE QUELLEC, médecine interne, CHU Montpellier
Pr Christophe LEGA, médecine interne et vasculaire, CHU Lyon
Pr Catherine LOK, dermatologie, CHU Amiens
Dr Hélène MAILLARD, médecine interne, CHU Lille
Pr Thierry MARTIN, médecine interne, CHU Strasbourg
Dr Grégory PUGNET, médecine interne, CHU Toulouse
Dr Viviane QUEYREL, médecine interne, CHU Nice
Dr Loïc RAFFRAY, médecine interne, CHU Saint Denis de la Réunion
Dr Frédéric RILLIARD, odontologie, AP-HP La Pitié-Salpêtrière, Paris
Mme Mélanie ROMIER, infirmière d'éducation thérapeutique, CHU Lyon
Mme Laurence SCHULLER, Association des Sclérodermiques de France, Talmont Saint Hilaire
Dr Amélie SERVETTAZ, médecine interne, CHU Reims

Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients

Informations destinées aux professionnels de santé :

- FAI²R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, www.fai2r.org
- GFRS – Groupe Francophone de Recherche sur la Sclérodémie, www.sclerodermie.net
- EUSTAR – EULAR scleroderma trials, www.eustar.org
- Orphanet, www.orpha.net/
- SNFMI – Société Nationale Française de Médecine Interne, www.snfmi.org
- SFR – Société Française de Rhumatologie, <http://sfr.larhumatologie.fr>
- SFD – Société Française de Dermatologie, <http://www.sfdermato.org>
- SFMC – Société Française de Microcirculation,
- SFMV – Société Française de Médecine Vasculaire, <http://www.portailvasculaire.fr/espace-sfmv/accueil>
- SFGM-TC – Société Francophone de Greffe de moelle et thérapie cellulaire, <http://www.sfgm-tc.com>
- SOFREMIP – Société Francophone pour la Rhumatologie et les Maladies Inflammatoires Pédiatriques, www.sofremip.sfpediatrie.com
- Centre de référence des maladies pulmonaires rares, www.maladies-pulmonaires-rares.fr

Informations destinées aux patients :

- ASF – Association des sclérodermiques de France, www.association-sclerodermie.fr
- Alliance maladies rares, www.alliance-maladies-rares.org
- EURORDIS – Fédération d'associations de malades et d'individus actifs dans le domaine des maladies rares, www.eurordis.org
- FAI²R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, www.fai2r.org
- FMO – Fédération des maladies orphelines, www.maladies-orphelines.fr
- Maladies Rares Info Services – www.maladiesraresinfo.org

Sommaire

Liste des personnes ayant collaboré à l'élaboration du PNDS Sclérodémie Systémique	2
Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients	4
Synthèse du PNDS Sclérodémie Systémique	9
1. Objectifs	13
2. La sclérodémie systémique.....	14
2.1 Définition	14
2.2 Épidémiologie.....	14
2.3 Physiopathologie	14
2.4 Classification des sclérodémies systémiques.....	15
2.5 Évolution et pronostic	16
2.6 Traitements	16
3. Méthode.....	18
4. Evaluation initiale de la sclérodémie systémique.....	18
4.1 Objectifs principaux	18
4.2 Professionnels impliqués.....	18
4.3 Examen clinique.....	19
4.4 Examens paracliniques	25
4.4.1 Examens permettant de confirmer le diagnostic de ScS.....	25
4.4.2 Autres examens biologiques nécessaires lors du bilan initial.....	28
4.4.3 Examens paracliniques permettant de mettre en évidence une complication viscérale	28
4.4.4 Examens permettant de mettre en évidence une maladie associée	34
4.5 Evaluation du retentissement de la ScS	34
5. Prise en charge thérapeutique.....	35
5.1 Objectifs	35
5.2 Professionnels impliqués.....	37
5.3 Education thérapeutique et modification du mode de vie.....	37
5.4 Associations de Patients	41
5.5 Traitement des atteintes spécifiques et atteintes d'organe	42
5.5.1 Traitement du phénomène de Raynaud	42
5.5.2 Traitement des ulcères digitaux.....	45
5.5.3 Traitement de la sclérose cutanée.....	47
5.5.4 Traitement des atteintes de l'appareil locomoteur	48
5.5.5 Traitement de la pneumopathie infiltrante diffuse	50
5.5.6 Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).....	53
5.5.7 Traitement des atteintes cardiaques.....	58

5.5.8	Traitement de la crise rénale sclérodermique	63
5.5.9	Traitement des atteintes digestives	66
5.5.10	Traitements de fond.....	70
5.6	Rééducation et réadaptation fonctionnelles	73
6.	Suivi.....	75
6.1	Objectifs	75
6.2	Professionnels impliqués.....	75
6.3	Rythme et contenu des consultations	75
7.	Prise en charge de la sclérodermie systémique pendant la grossesse	79
7.1	Sexualité et fertilité des patients avec une ScS	79
7.2	Impact de la ScS sur la grossesse	79
7.3	Impact de la grossesse sur la ScS	79
7.4	Prise en charge pendant la grossesse.....	80
7.4.1	Consultation pré-conceptionnelle	80
7.4.2	Pendant la grossesse.....	81
7.4.3	Accouchement et post-partum.....	81
7.4.4	Allaitement	81
8.	Sclérodermie systémique de l'enfant.....	81
	ANNEXE 1. Score de Rodnan Modifié (mRSS)	83
	ANNEXE 2. Echelles d'évaluation	84
	ANNEXE 3. Spécificité de la prise en charge locale des ulcères digitaux (UD) de la sclérodermie systémique et choix des pansements.....	89
	ANNEXE 4. Indications et contre-indications de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques au cours de la ScS	92
	ANNEXE 5. Contre-indications absolues ou relatives à la transplantation pulmonaire (/cardiaque) au cours de la sclérodermie systémique.....	93
	ANNEXE 6. Recommandations pour la prise en charge en anesthésie et en réanimation d'un patient atteint de sclérodermie systémique.....	95
	ANNEXE 7. FICHE URGENCES.....	102
	ANNEXE 8. Liste des centres de référence et de compétences de l'Hypertension Pulmonaire.....	115
	ANNEXE 9. Liste des centres de référence et de compétences FAI²R pour les Maladies Auto-immunes Systémiques	117
	BIBLIOGRAPHIE.....	122

Liste des abréviations

AAN	Anticorps anti-nucléaires
Ac	Anticorps
ACR	American College of Rheumatology
AG	Anesthésie générale
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANCA	Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
ARA II	Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II
ARS	Agence régionale de santé
ALAT	Alanine amino-tranférase
ASAT	Aspartate amino-tranférase
BAFF	B-Cell activating factor
BNP	Peptide natriurétique de type B
CCP	Anti-peptide cyclique citrulliné
CPK	Créatine phospho-kinase
CPT	Capacité pulmonaire totale
CRP	Protéine C réactive
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CVF	Capacité vitale forcée
DLCO	Diffusion lente du monoxyde de carbone
DLCOc	Diffusion lente du monoxyde de carbone corrigée
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drugs
ECG	Electrocardiogramme
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ETP	Education thérapeutique du patient
EULAR	European League Against Rheumatism
EUSTAR	European Scleroderma Trials And Research Group
FCS	Fausse couche spontanée
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
FGF	Fibroblast growth factor
FT4	Thyroxine libre
γGT	Gamma glutamyl transférase
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension artérielle
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HTP	Hypertension pulmonaire
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
LDH	Lactate déshydrogénase

MCP	Métacarpo-phalangienne
MMF	Mycophénolate mofétil
mRSS	Score de Rodnan modifié
MTX	Méthotrexate
NFS	Numération formule sanguine
NT-proBNP	Portion N-terminale du peptide natriurétique du groupe B
BNP	Peptide natriurétique du groupe B
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAP	Pression artérielle pulmonaire
PID	Pneumopathie infiltrante diffuse
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RGO	Reflux gastro-œsophagien
SA	Semaine d'aménorrhée
ScS	Sclérodémie systémique
SLS	Scleroderma Lung Study
TCA	Temps de céphaline activée
TP	Taux de prothrombine
TSH	Thyréostimuline
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VG	Ventricule gauche
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VIT	Vitesse d'insuffisance tricuspide

Synthèse du PNDS Sclérodémie Systémique

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 deux formes phénotypiques principales de ScS : une forme cutanée diffuse qui s'étend vers la région proximale des membres et/ou du tronc, et une forme cutanée limitée où la sclérose cutanée ne touche que les extrémités des membres (sans aller au-delà des coudes et des genoux). Il existe aussi dans moins de 10% des cas des formes qui n'intéressent jamais la peau. On parle alors de ScS *sine scleroderma*.

Le pronostic dépend essentiellement de la survenue d'atteintes viscérales et plus particulièrement d'une pneumopathie infiltrante diffuse (PID) parfois sévère, d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ou d'une atteinte cardiaque primitive, qui représentent les 3 premières causes de mortalité au cours de la ScS. Autre atteinte de mauvais pronostic, la crise rénale sclérodermique est rare (moins de 5% des cas). L'extension cutanée est aussi un paramètre important, les formes cutanées diffuses ayant un moins bon pronostic.

Évaluation initiale

La gravité des atteintes viscérales justifie de les rechercher systématiquement et de façon répétée par un interrogatoire dirigé, un examen clinique et des examens complémentaires, y compris en l'absence de symptomatologie évocatrice. En effet, leur prise en charge précoce est un facteur déterminant pour la survie des patients (Figure 1).

Prise en charge thérapeutique

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

À ce jour, aucun traitement de fond anti-fibrosant ou immunosuppresseur en monothérapie n'a permis d'obtenir une amélioration de la survie dans une étude prospective randomisée. L'utilisation du cyclophosphamide à très fortes doses lors des procédures de conditionnement intensif à visée myélosuppressive ou myélo-ablative (selon le type de conditionnement) avec ou sans sérum antilymphocytaire suivi de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) autologues a fait la preuve de son efficacité en terme de survie sans événement et de survie globale dans trois essais randomisés (ASSIT, ASTIS et SCOTT). Ces procédures thérapeutiques sont réservées aux formes sévères, rapidement progressives, après sélection rigoureuse des patients et doivent être effectuées dans des centres experts accrédités pour ces procédures.

Des thérapeutiques non pharmacologiques (comme la rééducation fonctionnelle) sont dans tous les cas recommandées pour lutter contre le handicap.

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) doit veiller à ce que le patient ayant une ScS et ses proches aient une bonne compréhension de la maladie. L'ETP est complémentaire et indissociable des traitements et des soins. Elle peut aider à soulager les symptômes et à la prévention des complications. L'ETP participe à l'amélioration de la santé du patient et à l'amélioration de sa qualité de vie et de celle de ses proches. L'ETP permet aux patients d'acquérir et de maintenir des compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique (voir Chapitre 5.3).

L'information doit porter :

- Sur les différents types de ScS, leurs symptômes, en précisant les signes d'alarme : apparition d'une dyspnée, d'une HTA, d'une insuffisance rénale, aggravation du phénomène de Raynaud et apparition d'un ulcère digital, apparition d'une anémie, de malaises, de lipothymies, apparition de troubles digestifs sévères comme un état occlusif, une diarrhée profuse, une dysphagie... qui doivent conduire à une consultation rapide. Toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation ;
- Sur les traitements disponibles et prescrits, les effets indésirables possibles du (des) traitement(s) reçu(s) par le patient ;
- Sur la planification des examens complémentaires pertinents pour dépister des complications éventuelles et les résultats attendus.

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 et de compétences, professionnels de santé experts dans la prise en charge des patients sclérodermiques.

Traitements

Les traitements doivent cibler tout particulièrement les atteintes viscérales de la ScS. Si les traitements à visée antifibrotique constituent une voie d'avenir, à l'échelon individuel, les choix thérapeutiques doivent être conditionnés par le bilan viscéral initial complet, une évaluation de l'évolutivité et du pronostic de la ScS sur la base d'un suivi régulier, ainsi qu'une évaluation des comorbidités.

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 (Figure 1).

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

- Tous les trimestres pendant les 3 premières années d'évolution (depuis le premier symptôme hors phénomène de Raynaud) des formes cutanées diffuses puis ensuite de façon plus espacée ;

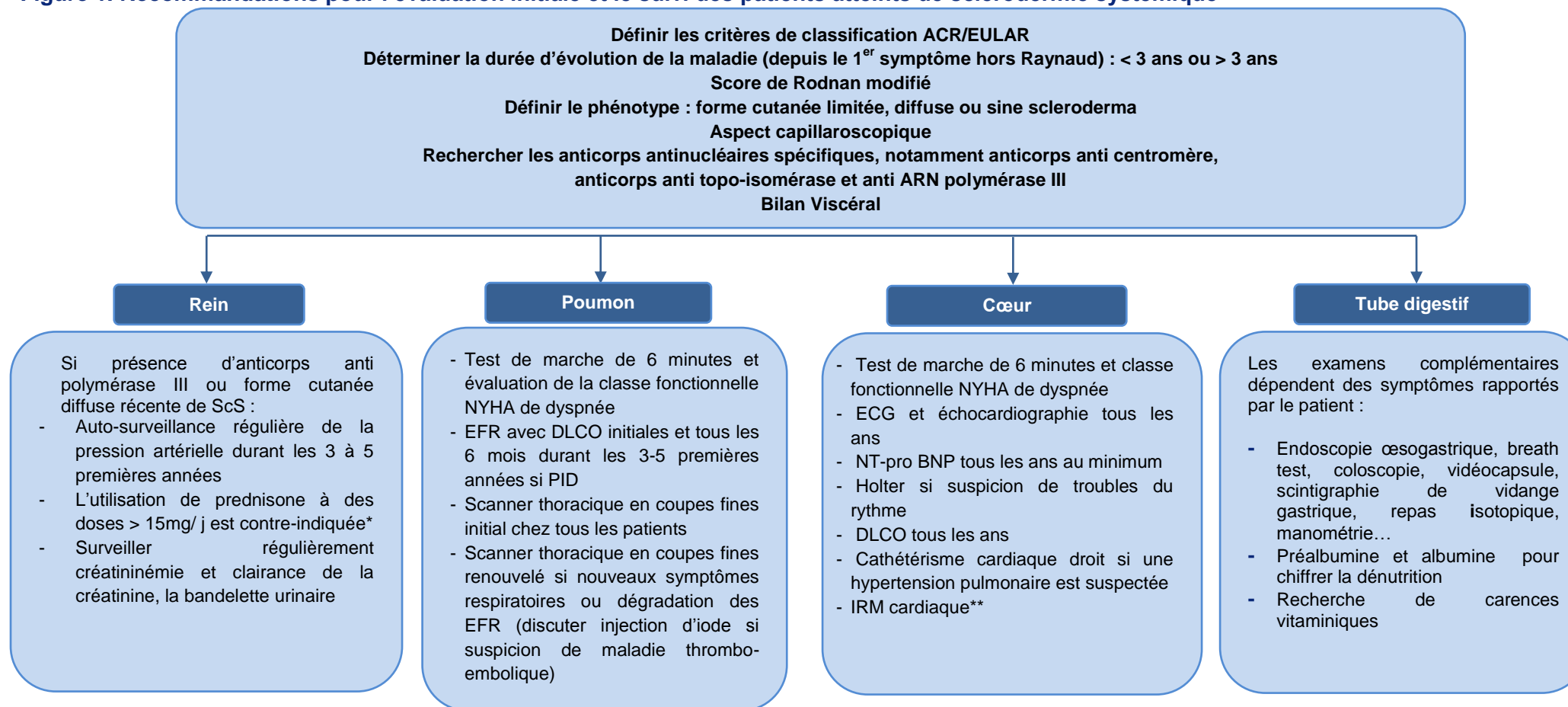
- Tous les semestres en cas de forme cutanée limitée et en l'absence d'atteinte viscérale ;
- De manière plus rapprochée en cas de modification ou d'aggravation des symptômes.

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

Il existe des circonstances particulières :

- Situations d'urgence (Annexe 7) ;
- Recommandations avant anesthésie (Annexe 6).

Figure 1. Recommandations pour l'évaluation initiale et le suivi des patients atteints de sclérodémie systémique



Les sclérodermies systémiques récentes avec une atteinte cutanée diffuse sont plus à risque de crise rénale et de fibrose pulmonaire sévère.

La durée d'évolution de la maladie reflète le risque d'atteinte viscérale. Les complications rénales surviennent plus volontiers dans les formes récentes ayant une évolution depuis moins de 3 à 5 ans et dans les formes cutanées diffuses. La fibrose pulmonaire est une complication plus fréquente des ScS cutanées diffuses évoluant depuis moins de 5 ans.

Les atteintes cardiaques, digestives et l'HTAP peuvent survenir plus tardivement mais sont aussi parfois des complications précoces.

* Risque de crise rénale sclérodermique

** en cas de doute sur une atteinte cardiaque

ACR : American College of Rheumatology ; EULAR : European League Against Rheumatism ; ARN : acide ribonucléique ; NYHA : New York Heart Association ; EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires ; DLCO : diffusion lente du monoxyde de carbone ; PID : pneumopathie infiltrante diffuse ; ECG : Électrocardiogramme ; NT-proBNP : portion N-Terminal du peptide natriurétique du groupe B ; IRM : Imagerie par résonance magnétique ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire.

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 pris en charge comme affection de longue durée au titre de l'ALD 21 : « périartérite noueuse, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodermie systémique ».

Ce PNDS concerne uniquement les patients atteints de ScS et se limite aux formes concernées par le texte de l'ALD actuel. Il a été décidé de ne pas inclure 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, sans manifestations systémiques.

C'est un outil pratique auquel le médecin traitant, en concertation avec les autres médecins spécialistes, 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. L'établissement du protocole de soins se fait maintenant directement sur le site Ameli pro où il suffit de renseigner la maladie. Le PNDS sera donc utile pour connaître les éléments de la prise en charge acceptés dans le cadre de l'ALD 21.

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 prises 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.

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.

2. La sclérodermie systémique

2.1 Définition

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

Elle se caractérise par des anomalies de la microcirculation (plus rarement de la macrocirculation mais cet aspect est encore débattu) et des lésions de fibrose cutanée et/ou viscérale. Les lésions de sclérose cutanée peuvent être modestes, distales (doigts notamment) et au niveau du pourtour buccal ou étendues au-dessus des coudes et des genoux, ou plus rarement atteindre le tronc, l'abdomen. Il existe des formes rares, sans atteinte cutanée, appelées « *sine scleroderma* ».

2.2 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. En France, la prévalence de la ScS est de 158 cas/million d'habitants adultes dans une étude réalisée en 2004 dans le département de Seine Saint-Denis, 132 cas/million d'habitants adultes dans une étude menée en Lorraine publiée en 2013 et 228 cas/million d'habitants adultes dans une étude publiée en 2016 menée en Alsace permettant par extrapolation d'évaluer le nombre des patients adultes ayant une ScS en France entre 6000 et 9000. Chez l'enfant, la ScS est extrêmement rare et représente moins de 5% de l'ensemble des ScS. Une étude anglaise évalue son incidence à 0,27 par million d'enfants, avec un sexe ratio F:H de 3,6.

2.3 Physiopathologie

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

Le dysfonctionnement des fibroblastes se caractérise par une activation incontrôlée favorisant un excès de synthèse de protéines de la matrice extra-cellulaire. Les cellules endothéliales synthétisent en excès de l'endothéline 1, vasoconstricteur puissant. Des anticorps (Ac) anti-nucléaires sont détectables dans le sérum de la majorité des patients, dirigés contre des protéines nucléaires. D'autres Ac reconnaissent 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, souvent dans un contexte professionnel (Tableau 25 des

maladies professionnelles pour la Silice, maladie à caractère professionnel pour les solvants).

2.4 Classification des sclérodermies systémiques

De nouveaux critères de classification de la ScS ont été établis par l'EULAR et l'ACR (Tableau 1). Ils apportent une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité pour la classification des patients comparativement aux critères précédents. Le score obtenu en utilisant ces critères n'est en aucun cas un score de gravité. Néanmoins, toute suspicion clinique de ScS doit donner lieu à une recherche d'Ac antinucléaires et à la réalisation d'une capillaroscopie. Le bilan cardio-pulmonaire doit être réalisé dans un second temps.

Tableau 1. Critères de classification ACR-EULAR de la Sclérodémie Systémique

Domaine	Critères *	Score #
Épaississement cutané (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Épaississement cutané des doigts des mains s'étendant au-delà des articulations MCP	9
	Doigts boudinés	2
	Atteinte des doigts ne dépassant pas les articulations MCP	4
Lésions pulpaire (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Ulcères pulpaire digitaux	2
	Cicatrices déprimées	3
Télangiectasies		2
Anomalies capillaroscopiques		2
Atteinte pulmonaire	HTAP et/ou fibrose pulmonaire	2
Phénomène de Raynaud		3
Anticorps spécifiques de la ScS	Anti-topoisomérase I Anticorps anti-centromères Anti-ARN polymérase de type III	3

* Le critère peut être retenu s'il est présent à un moment au moins de l'histoire clinique.

Le poids de chaque item présent doit être associé pour obtenir un score total. Un score de 9 ou au-delà permet de classer les patients comme atteints de ScS.

ARN : acide ribonucléique ; MCP : métacarpo-phalangiennes ; ScS : sclérodémie systémique.

Selon LeRoy et coll (1988-2001), on classe les sclérodermies systémiques en 3 principaux phénotypes:

- Sclérodémie systémique cutanée diffuse, si la sclérose cutanée remonte au-dessus des coudes et/ou des genoux ;
- Sclérodémie systémique cutanée limitée, si la sclérose cutanée ne remonte pas au-dessus des coudes et des genoux ;
- Sclérodémie systémique *sine scleroderma* en l'absence de sclérose cutanée.

2.5 Évolution et pronostic

L'évolution et le pronostic de la maladie sont très variables et dépendent de la forme cutanée de ScS ainsi que de la présence d'atteintes viscérales. Les ScS cutanées diffuses sont définies par des lésions cutanées rapidement évolutives, d'extension maximale en 1 à 5 ans après l'apparition du premier signe clinique en dehors du phénomène de Raynaud. Dans ces formes, des manifestations viscérales apparaissent surtout 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 cutanées limitées entraînent plus rarement des manifestations viscérales mais peuvent se compliquer d'une HTAP ainsi que de manifestations digestives sévères au cours de leur évolution. De plus, la mortalité est plus élevée dans les formes cutanées diffuses que dans les formes cutanées 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 à 10 ans autour de 60% dans les formes cutanées diffuses et 80% dans les formes limitées selon les études. Le pronostic vital dépend essentiellement de la présence d'atteintes viscérales et plus particulièrement de la présence d'une atteinte pulmonaire (pneumopathie infiltrante diffuse (PID) sévère, 14% des cas) ou d'une HTAP (5-10% des cas) ou d'une atteinte cardiaque spécifique (3% des patients ont une altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche) qui représentent à elles 3, 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 un objectif essentiel au cours de la ScS. Tout ceci explique que le suivi dans un centre expert doit être au moins annuel et adapté selon le type de complications avec un suivi plus rapproché en cas d'atteintes viscérales sévères ou évolutives et dans les formes récentes de moins de 3-5 ans, surtout pour les ScS cutanées diffuses.

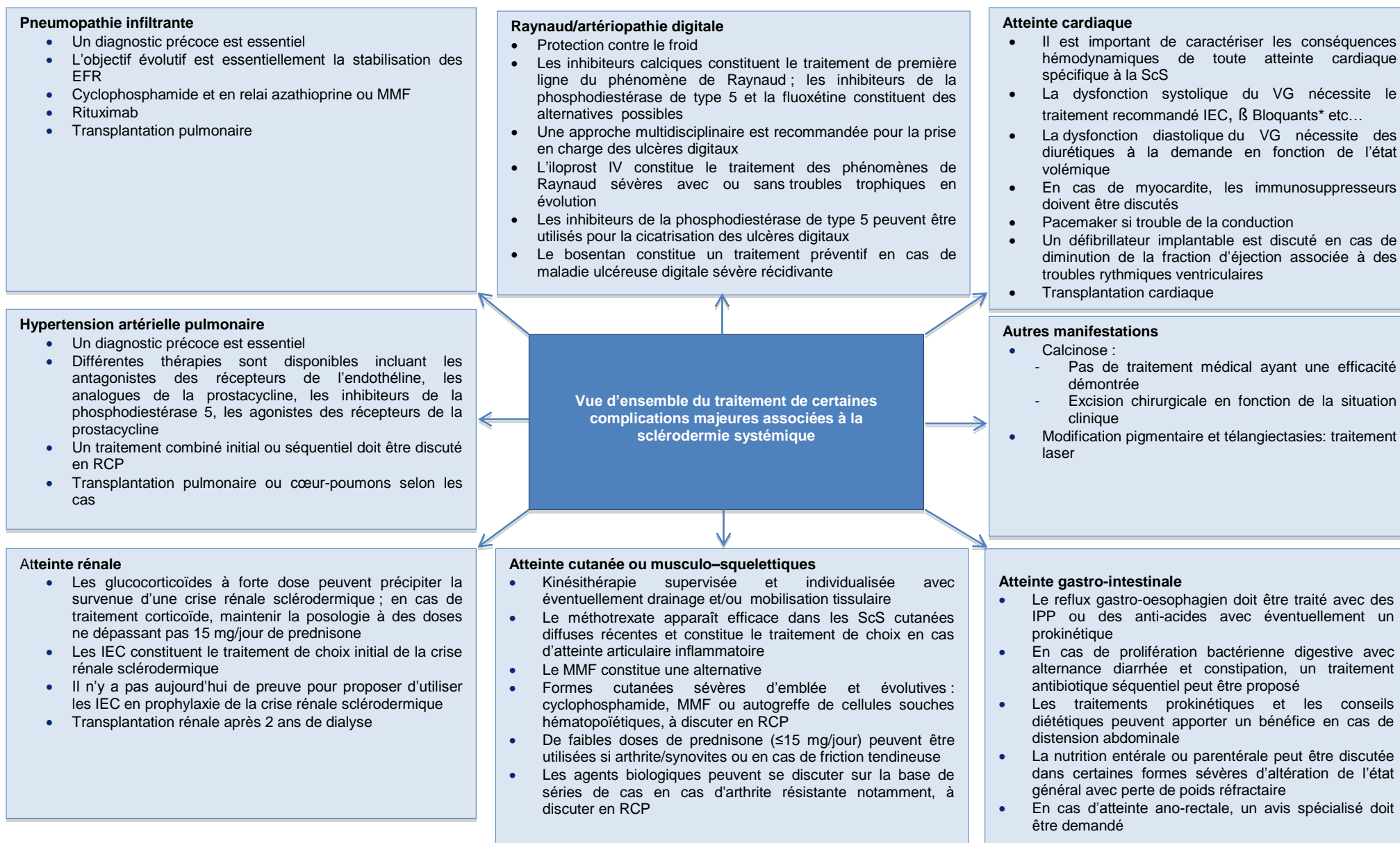
2.6 Traitements

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

Une attention particulière doit être portée aux traitements pharmacologiques symptomatiques. De plus, des thérapeutiques non pharmacologiques comme la rééducation fonctionnelle peuvent réduire le handicap en rapport avec la ScS, mais leur efficacité dépend de l'adhésion du patient au traitement.

La Figure 2 ci-dessous résume les grands principes thérapeutiques proposés au cours de la ScS sur la base d'avis d'experts et des recommandations de l'EULAR 2017.

Figure 2 : Approches thérapeutiques possibles dans les principales complications viscérales de la sclérodémie systémique



*cardiosélectif à discuter selon HTAP et Raynaud/Ulcères digitaux si pas d'alternative thérapeutique.

EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires ; VG : ventricule gauche ; IV : intraveineux ; RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire ; ScS : sclérodémie systémique ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; MMF : mycophénolate mofétil

3. Méthode

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la «Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares» publiée par la HAS (2012).

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

4. Evaluation initiale de la sclérodémie systémique

La présentation clinique de la ScS est très hétérogène. L'examen clinique initial doit rechercher les éléments nécessaires au diagnostic de ScS cutanée diffuse ou limitée, et dépister les complications viscérales de la maladie. Dès le stade de l'évaluation initiale, la plupart des patients valident les critères de classification EULAR/ACR 2013 (Tableau 1).

4.1 Objectifs principaux

- Confirmer le diagnostic de ScS ;
- Rechercher des facteurs d'exposition professionnelle (silice, solvants) et des facteurs associés/aggravants du Raynaud (vibration, martellement, syndrome du défilé...) ;
- Préciser le type d'atteinte cutanée initiale : diffuse ou limitée ;
- Rechercher les atteintes viscérales et apprécier leur sévérité ;
- Préciser le pronostic en fonction des atteintes viscérales ;
- Dépister les pathologies auto-immunes les plus fréquemment associées à la ScS (syndrome de Sjögren, thyroïdite d'Hashimoto, cholangite biliaire primitive...) ;
- Poser les indications thérapeutiques.

4.2 Professionnels impliqués

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

- Un médecin spécialiste de la ScS issu d'un centre expert : interniste, dermatologue, médecin vasculaire, rhumatologue ou pédiatre.
- D'autres spécialités médicales éventuellement impliquées : pneumologues, cardiologues, néphrologues, hépato-gastro-entérologues, médecins de médecine physique et réadaptation, psychiatre, stomatologues (chirurgiens orales), chirurgiens orthopédistes, chirurgiens de la main, nutritionnistes et d'autres professionnels de santé (ergothérapeute, kinésithérapeute, psychologue, diététicien(ne)...).

- Les centres de référence, les centres de compétences ou centres experts et leur réseau de correspondants (Annexe 8).
- Le médecin généraliste.
- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique.

4.3 Examen clinique

L'entretien avec des patients recherche une exposition professionnelle éventuelle à la silice, aux solvants, amenant à préciser les facteurs de risque et à réaliser une enquête professionnelle. Il faudra rechercher aussi les facteurs susceptibles d'aggraver la vasculopathie (martellement, vibrations) ainsi que l'exposition au tabac et aux toxiques (cannabis...).

Il précise le retentissement sur l'activité quotidienne et notamment sur l'activité professionnelle.

L'examen physique recherche des éléments objectifs nécessaires au diagnostic.

Le diagnostic doit être évoqué devant l'association de plusieurs critères définis dans la classification ACR/EULAR (Tableau 1). D'autres symptômes sont possibles comme un reflux gastro-œsophagien, des calcifications sous-cutanées, des arthrites/synovites, voire une crise rénale.

- Le phénomène de Raynaud (>95% des cas)
 - Il est souvent 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 parfois absents (sclérodémie *sine scleroderma*). 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, parfois des membres, qui sont infiltrés.
 - **Phase indurée** : épaissement cutané. La peau ne peut plus être plissée, pouvant aussi 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 (si distance entre les arcades dentaires < 40 mm) mesurée par la distance entre les arcades dentaires.
 - **Phase atrophique** : Atrophie puis disparition de l'hypoderme aboutissant à une peau fine, un aspect affiné des lèvres, une exagération des plis radiés péribuccaux. Parfois, la peau peut revenir à la normale.

La technique la plus utilisée pour évaluer l'extension de la sclérose cutanée est le calcul du score de Rodnan modifié sur 51 points, qui est validé comme outil pronostique et critère intermédiaire de jugement au cours de la forme cutanée diffuse (Annexe 1).

- 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 ;
 - d'origine mécanique en regard d'une calcinose ou d'un relief osseux.
 - Cicatrices pulpaire, qui persistent parfois après la guérison d'un ulcère.
- Calcinoses : lorsqu'elles existent, elles siègent au niveau des parties molles, le plus souvent aux extrémités des doigts des mains. Elles doivent aussi être recherchées sur les faces d'extension des avant-bras ou sur les faces antérieures des genoux. Il existe des formes très étendues, touchant les zones périarticulaires, voire articulaires, les muscles et les tendons de prise en charge difficile.
- Télangiectasies : lorsqu'elles sont présentes, elles sont localisées le plus souvent aux mains, au visage, aux lèvres et à la cavité buccale.
- Troubles de la pigmentation : des plages d'hyperpigmentation ou de dépigmentation peuvent être observées. Quelquefois, un aspect mélanodermique est retrouvé.
- Signes articulaires et musculo-tendineux
 - 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 : environ 10-20% des patients ont des synovites cliniques au cours de leur maladie. Des déformations articulaires importantes peuvent survenir et s'intriquer avec l'atteinte dermatologique pour induire des déformations complexes et invalidantes.
 - Les atteintes ténosynoviales : elles entraînent des frictions tendineuses (crépitations à type de "cuir neuf", *tendon friction rub* en anglais) qui sont un marqueur de sévérité de la maladie. 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, IRM et/ou histologiques).
 - Les atteintes osseuses : des résorptions osseuses à type d'acro-ostéolyse doivent être recherchées. Elles touchent principalement les phalanges distales des mains et des pieds, mais peuvent également intéresser d'autres sites. Il existe également un risque accru d'ostéopénie et d'ostéoporose.

Recherche d'une atteinte viscérale

L'examen physique va ensuite rechercher les éléments en faveur d'une atteinte viscérale de la ScS :

- **Atteinte pulmonaire**

Toute dyspnée doit faire rechercher :

- Une pneumopathie infiltrante diffuse (PID): la PID est le plus souvent asymptomatique au début. Elle doit être évoquée devant une toux sèche persistante et devant toute dyspnée qui sera à traquer chez tout patient avec une ScS. La présence de râles crépitants secs des bases doit être recherchée systématiquement chez tous les patients. Si une PID est détectée, un bilan étiologique doit être conduit afin de ne pas attribuer à tort la PID à la ScS et en particulier de rechercher la prise d'un médicament potentiellement impliqué (amiodarone par ex).
- Une HTAP : elle doit être systématiquement évoquée devant une asthénie, une fatigabilité à l'effort, des palpitations, une dyspnée d'effort ou des signes de décompensation droite (œdèmes des membres inférieurs, turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire). L'HTAP peut aussi être révélée par des douleurs ou oppressions thoraciques, des lipothymies et des syncopes (signe de gravité), très rarement par des hémoptysies. Un souffle systolique d'insuffisance tricuspидienne et/ou un éclat du B2 au foyer pulmonaire sont à rechercher. L'identification d'une HTAP peut précéder le diagnostic de la ScS.
- D'autres causes de dyspnée sont possibles bien sûr, notamment une insuffisance ventriculaire gauche, une embolie pulmonaire, une anémie, une infection des voies respiratoires, une néoplasie, une dysthyroïdie, un dysfonctionnement des muscles respiratoires dans le contexte d'une myopathie inflammatoire associée, un déconditionnement musculaire périphérique.
- Il n'est pas rare que plusieurs pathologies coexistent chez un même patient et contribuent à la dyspnée.

- **Atteinte cardiaque**

Les signes cliniques pouvant révéler une atteinte cardiaque sont les suivants : signes d'insuffisance cardiaque gauche et/ou droite, palpitations, lipothymies, syncopes, douleurs thoraciques, troubles du rythme et/ou de la conduction sur l'ECG.

- **Atteinte rénale**

Les signes cliniques pouvant révéler une crise rénale sclérodermique sont les suivants : ceux de l'HTA (mais des formes normotensives de crise rénale sclérodermique sont possibles), parfois une HTA maligne et/ou une oligurie, une protéinurie, des signes d'insuffisance rénale, des signes de microangiopathie thrombotique. Une crise rénale peut être révélatrice de la ScS.

Les facteurs prédictifs de survenue d'une crise rénale sclérodermique sont résumés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Facteurs prédictifs de survenue d'une crise rénale sclérodermique

Atteinte cutanée diffuse
Progression rapide de l'atteinte cutanée
Durée d'évolution < 3 à 5 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

Adapté d'après Steen 2003

- **Atteinte oro-faciale**

Il existe de nombreuses manifestations oro-faciales de la ScS, qui peuvent être à l'origine d'atteintes fonctionnelles et/ou tissulaires. Des manifestations iatrogènes orales dues aux thérapeutiques utilisées sont également rapportées.

- **L'atteinte fonctionnelle** : difficultés masticatoires dues à une limitation de l'ouverture buccale (inférieure à 40 mm entre les arcades dentaires) par sclérose labiale et cutanée associée à une limitation des mouvements d'excursion de la mandibule (ouverture, propulsion, latéralités droites et gauches).
- **L'atteinte neuropathique** : certains patients peuvent avoir des douleurs neuropathiques notamment des névralgies trigéminales importantes, déclenchées par la stimulation d'une zone gâchette, ainsi que des stomatodynies. Des douleurs articulo-mandibulaires, à type de céphalées et de myalgies lors de la mastication, ont également été rapportées dans la littérature, fréquemment associées à une dysgueusie et une dysphagie.
- **L'atteinte osseuse et articulaire** : il a été noté chez ces patients une excroissance de la partie antérieure de l'étage inférieur de la face, des anomalies au niveau des articulations temporo-mandibulaires ainsi que des modifications squelettiques au niveau de la face. La ScS peut également entraîner des résorptions mandibulaires idiopathiques. La survenue de résorption mandibulaire et d'atteintes de l'articulation temporo mandibulaire, parfois de calcinoses, peut entraîner des limitations de l'ouverture et de la fermeture buccale, ainsi que des anomalies de l'occlusion dentaire.
- **L'atteinte muqueuse** : on note une fibrose des muqueuses et plus particulièrement des gencives, prédisposant au risque de parodontite. Il a également été décrit que l'inflammation inhérente à la sclérodermie était à l'origine d'un défaut de la vascularisation parodontale. S'ajoute à cela une hyposialie, due d'une part à la

fibrose des glandes salivaires, et parfois amplifiée par la respiration buccale en lien avec une incompetence labiale. Cette diminution du flux salivaire crée une stagnation des bactéries cariogènes et parodonto-pathogènes. Ainsi, l'augmentation de l'incidence de la parodontite est liée à différents facteurs majorés par une difficulté d'entretien de la cavité orale chez les sujets atteints de ScS (ouverture buccale limitée, microstomie, tensions tissulaires jugales).

- **L'atteinte dentaire** : Le Risque Carieux Individuel (RCI) est également augmenté chez ces patients, lié d'une part à l'hyposialie mais également à la présence fréquente de RGO, à l'origine d'une diminution du pH salivaire, entraînant des lésions carieuses et des érosions dentaires.
- **L'atteinte iatrogène** : Outre la pathologie, certains traitements de la ScS peuvent entraîner des effets indésirables au niveau oro-facial, et nécessiter des précautions particulières lors des soins dentaires.
 - o Les immunosuppresseurs à long terme augmentent notamment le risque infectieux, nécessitant la prise d'une antibioprophylaxie pour les gestes bucco-dentaires invasifs. Ils constituent aussi un facteur favorisant l'apparition de candidoses buccales plus particulièrement dans un contexte d'hyposialie.
 - o Par ailleurs, des ulcérations au niveau de la cavité buccale peuvent survenir si un traitement par méthotrexate (MTX) est mis en place. Une prise en charge adaptée sera alors à mettre en place pour traiter ces ulcérations buccales, nécessitant souvent une diminution de la dose prescrite.
 - o La prescription d'anti-résorbeurs osseux, tels que les bisphosphonates ou le denosumab pour prévenir l'ostéoporose cortico-induite, peut être à l'origine d'ostéochimionécroses des mâchoires. Un bilan bucco-dentaire avant traitement, ainsi qu'un suivi régulier seront alors nécessaires.
 - o Les patients présentant un phénomène de Raynaud associé ont pour traitement des inhibiteurs calciques, connus pour être parfois à l'origine d'une hypertrophie gingivale. Il est donc conseillé de proposer aux patients un suivi parodontal régulier.
- **Atteinte digestive**
 - Atteinte œsophagienne : elle peut être révélée par une dysphagie, une odynophagie, des douleurs rétro-sternales (secondaires aux troubles moteurs œsophagiens ou à une œsophagite), un reflux gastro-œsophagien ainsi que d'éventuelles complications (œsophagite, sténose peptique, endobrachyœsophage).
 - Atteinte gastrique : elle peut être révélée par un syndrome dyspeptique, une anorexie, une satiété précoce et même une intolérance alimentaire totale, évocateurs d'une gastroparésie et au maximum d'un bézoard favorisé par l'atonie gastrique. Une hémorragie digestive peut révéler un estomac « pastèque » (gastrite antrale télangiectasique).
 - Atteinte intestinale : ses signes d'appel cliniques ne sont pas spécifiques, comme une gêne abdominale, des ballonnements, des nausées et/ou vomissements, des troubles du transit.
 - o Un syndrome de malabsorption avec syndrome de pullulation microbienne peut être révélé par une altération de l'état général (perte de poids) et une

diarrhée associée à un syndrome carenciel clinique et/ou biologique.

- Un syndrome de pseudo-obstruction intestinale peut être révélé par des crises de douleurs abdominales diffuses, une constipation et un météorisme d'intensité variable survenant de façon intermittente, réalisant des tableaux de syndrome sub-occlusif voire occlusif à répétition (pseudo-obstruction intestinale chronique ou POIC).
- Atteinte colique : le principal signe clinique est une constipation (≤ 2 selles spontanées hebdomadaires) associée à un météorisme abdominal, pouvant aboutir à un syndrome occlusif lié à la formation de fécalomes.
- Atteinte anorectale : incontinence fécale, prolapsus rectal.
- Ces atteintes digestives, lorsqu'elles sont présentes, peuvent entraîner une dénutrition qu'il faut rechercher par une perte de poids, le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) ainsi qu'un dosage de l'albuminémie. Le diagnostic de dénutrition sera posé devant un ou plusieurs des critères suivants :
 - Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois ;
 - IMC $< 21 \text{ kg/m}^2$;
 - Albuminémie $< 35 \text{ g/L}$.
- **Atteinte urogénitale**

Rechercher une petite vessie sclérodermique (suggérée par une pollakiurie) ; chez l'homme, une dysfonction érectile ; chez la femme, une incontinence urinaire qui ne semble pas rare et est probablement sous-estimée, des dyspareunies, une sécheresse vaginale.
- **Manifestations neuro-psychiatriques**

L'atteinte du système nerveux central est exceptionnelle, mais les troubles de l'humeur dont les troubles dépressifs et les troubles cognitifs sont plus fréquents que dans la population générale.
- **Recherche d'une autre maladie associée**

La ScS est associée à une autre maladie auto-immune dans environ $\frac{1}{4}$ des cas.

 - Thyroïdite : une atteinte thyroïdienne clinique est rare (moins de 5 % des cas). Il s'agit le plus souvent d'une hypothyroïdie auto-immune (thyroïdite d'Hashimoto).
 - Syndrome de Sjögren : un syndrome sec oculaire ou buccal est présent chez 1/3 à 2/3 des patients. Un syndrome de Sjögren associé répondant aux critères américano-européens est retrouvé dans environ 10 % des cas.
 - Cholangite biliaire primitive : on recherchera un prurit, ou un ictère. Elle survient chez moins de 5 % des patients atteints de ScS. Cette association est dénommée syndrome de Reynolds. La fréquence d'un syndrome de Sjögren est alors encore plus élevée. Une ScS peut également s'associer à un lupus systémique, une

polyarthrite rhumatoïde, une myopathie inflammatoire, ou apparaître au cours de l'évolution d'une connectivite mixte (ou syndrome Sharp).

- Cancer : un cancer associé doit être recherché en cas d'altération importante de l'état général, de ScS survenant après 60 ans, notamment en cas de ScS cutanée diffuse à Ac anti-ARN polymérase III où le cancer est parfois synchrone.

4.4 Examens paracliniques

Les examens paracliniques permettent :

- De confirmer le diagnostic de ScS si les signes cliniques sont insuffisants ;
- De rechercher des complications viscérales.

4.4.1 Examens permettant de confirmer le diagnostic de ScS

La recherche d'autoanticorps et la réalisation de la capillaroscopie périunguëale constituent les examens complémentaires de première intention réalisés au stade de suspicion de ScS.

- Recherche d'auto-anticorps
 - Ac anti-nucléaires (AAN) par immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2 : la plupart des patients (>90%) ont des ANA à un titre >1/160 ou >1/200. Deux principaux types de fluorescence sont observés, aspect anti-centromère et aspect nucléolaire. Cependant, dans 20 à 30% des cas, il n'y a pas d'antigène cible identifié. Pour les patients sans AAN ou sans spécificité identifiée, il est utile de les reconstrôler à distance car ils peuvent se positiver secondairement ou exprimer secondairement une spécificité.
 - Les principaux AAN retrouvés au cours de la ScS (habituellement exclusifs) :
 - Ac anti-centromères définis par l'aspect de la fluorescence.
 - Ac anti-topoisomérase 1 (Anti-Sc170). Leur identification repose sur l'immunoblot.
 - Ac anti-ARN polymérase III, associés à un risque élevé de crise rénale sclérodermique. Leur identification repose sur l'ELISA ou l'immunoblot selon les laboratoires.
 - Ac anti-U1RNP qui peuvent être retrouvés au cours de la ScS. Ces Ac ne sont pas spécifiques de la ScS car ils sont présents dans le syndrome de Sharp (connectivite mixte) et d'autres formes de chevauchement.
 - Ac des syndromes de chevauchement sclérodermie-myosite : Ac anti PM-Scl, Ac anti-Ku. Leur identification repose sur l'immunoblot/dot.
 - Le Dot-Sclérodermie peut permettre de révéler la présence d'autres Ac spécifiques habituellement exclusifs comme les antifibrillarine et les anti-Th/To.

L'identification des Ac spécifiques permet d'identifier des formes de ScS plus à risque de certaines complications viscérales. Cependant, ces associations ne sont ni automatiques ni exclusives. Par exemple, un patient donné avec anti-Sc170 peut n'avoir aucune atteinte

viscérale notamment pulmonaire alors qu'un patient donné avec anti-centromère peut avoir une PID sévère.

Tableau 3. Anticorps antinucléaires associés à la sclérodémie systémique

Spécificités des anticorps antinucléaires	Aspect de la fluorescence	% de patients	Forme de la maladie	Phénotype Clinique
Ac anti-centromère	Centromérique	20 à 40 %	ScS cutanée limitée	HTAP Atteinte vasculaire périphérique sévère
anti-Scl-70 ou Ac anti-topoisomérase	Homogène et nucléolaire	20 à 30 %	ScS cutanée diffuse	PID sévère Atteinte vasculaire périphérique sévère
anti-RNA polymérase de type III	Mouchetée (+/-nucléolaire)	20 à 25 % chez les caucasiens d'Amérique du Nord, au Royaume-Uni et environ 5 % en France, en Allemagne, en Italie et au Japon	ScS cutanée diffuse	Atteinte cutanée rapidement progressive Crise rénale sclérodermique Cancer
anti-U3-RNP (anti-fibrillarine)	Nucléolaire	Dans 4 à 10 %	ScS cutanée diffuse > ScS cutanée limitée	PID HTAP Crise rénale Atteinte digestive du grêle
Anti-Th/To	Nucléolaire	2 à 5 %	ScS cutanée limitée	PID HTAP
Anti-Pm-Scl	Moucheté et nucléolaire	2%	ScS cutanée limitée (chevauchement avec myosite)	Myosite
Anti-U1 RNP	Mouchetée		ScS cutanée limitée (chevauchement, MCTD)	Arthrite Myosite HTAP
Anti U11/U12 RNP	Mouchetée	1 à 3 %	ScS cutanée diffuse / ScS cutanée limitée	PID sévère
Anti-Ku	Mouchetée		ScS cutanée limitée (syndrome de chevauchement avec myosite)	Myosite
Anti-RuvBL 1/2	Mouchetée	1 à 3 %	ScS cutanée diffuse (chevauchement myosite)	Myosite

Ac : anticorps ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; PID : pneumopathie infiltrante diffuse ; RNA : anti-ARN polymérase ; ARN : acide ribonucléique ; RNP : ribonucléoprotéine ; MCTD : mixed connective tissue disease.

- Capillaroscopie périunguéeale

Cet examen permet de rechercher une microangiopathie organique. Seule la présence de mégacapillaires et la raréfaction capillaire sont des éléments caractéristiques (mais non complètement spécifiques) de la ScS. Le paysage sclérodermique en capillaroscopie est défini par l'existence de mégacapillaires, d'une raréfaction et d'une désorganisation des anses. Il n'est observé que dans les sclérodermies systémiques et certaines connectivites (dermatomyosites et dans les connectivites mixtes). Cette microangiopathie organique peut prendre 3 principaux aspects décrits par Cutolo, sans qu'ils soient exclusifs car des « stades » différents peuvent se voir chez le même patient :

- stade précoce : présence de mégacapillaires,
- stade actif : réduction du nombre des capillaires, présence de mégacapillaires avec hémorragies,
- stade tardif : réduction du nombre des capillaires avec plages désertes, néovascularisation.

Ces différents stades ne constituent cependant pas des stades de gravité ou d'évolutivité de la sclérodermie.

- La réalisation d'une biopsie cutanée n'est pas recommandée pour le diagnostic de ScS.

4.4.2 Autres examens biologiques nécessaires lors du bilan initial

- NFS-plaquettes;
- réticulocytes, schizocytes, haptoglobine, LDH en cas de suspicion de crise rénale sclérodermique ;
- Ionogramme sanguin, créatininémie, uricémie, CRP ;
- Glycémie à jeun, calcémie, phosphorémie ;
- Albuminémie, bilan hépatique (ASAT, ALAT, γ GT, bilirubine totale et phosphatases alcalines) ;
- CPK ;
- bandelette urinaire (éventuellement ECBU et rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon) ;
- NT-proBNP (ou BNP) ;
- TSH ;
- Ferritinémie.

4.4.3 Examens paracliniques permettant de mettre en évidence une complication viscérale

Myopathie de chevauchement associée à la sclérodermie systémique

- Dosage des CPK et éventuellement de l'aldolase.
- En fonction de la symptomatologie clinique, un électromyogramme, une IRM musculaire.
- Une biopsie musculaire peut être nécessaire en cas de myolyse avec déficit musculaire. Les patients qui ont une myopathie de chevauchement associée à la sclérodermie ont des Ac anti-PM/Scl dans 50% des cas.

Atteinte ostéo-articulaire

- Dans les polyarthrites destructrices, l'association avec une polyarthrite rhumatoïde doit être recherchée avec un dosage des Ac anti-peptide cyclique citrulliné (CCP) et du facteur rhumatoïde.
- Radiographies des mains à la recherche d'acro-ostéolyse, d'érosions ou de pincements articulaires et/ou de lésions de calcinose.
- En fonction de la symptomatologie, d'autres radiographies pourront être proposées.
- Dans certains cas, un bilan lésionnel des arthrites et synovites peut être fait en réalisant une échographie pour analyser l'éventuelle composante inflammatoire avec Doppler, voire avec une IRM articulaire ou parfois un scanner notamment si un geste chirurgical est envisagé.
- Une densitométrie osseuse peut aider à dépister une éventuelle ostéoporose.

Pneumopathie infiltrante diffuse

- Radiographie thoracique.
- Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) avec mesure des volumes pulmonaires, en particulier de la CVF (spirométrie) et de la capacité pulmonaire totale (CPT) (spirométrie ou pléthysmographie), mesure du rapport VEMS/CV, et mesure de la DLCOc.
- Tomodensitométrie thoracique haute résolution avec coupes fines, systématique chez tout patient quels que soient la forme de la ScS et le statut sérologique.
- En présence d'une PID, un test de marche de 6 minutes avec indice de dyspnée de Borg et étude de la saturation est recommandé par le groupe de travail. Il n'est cependant pas validé au cours de la ScS mais constitue une bonne évaluation à un effort modéré. Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) n'a pas d'intérêt diagnostique, il peut être proposé dans certaines situations (recherche de complications en particulier infectieuses, hémorragie alvéolaire).
- Biopsie pulmonaire : il n'y a pas d'indication à réaliser une biopsie pulmonaire chez les patients ayant une PID de ScS hormis de très rares cas particuliers.

Hypertension artérielle pulmonaire (Voir PNDS HTAP)

Examens biologiques

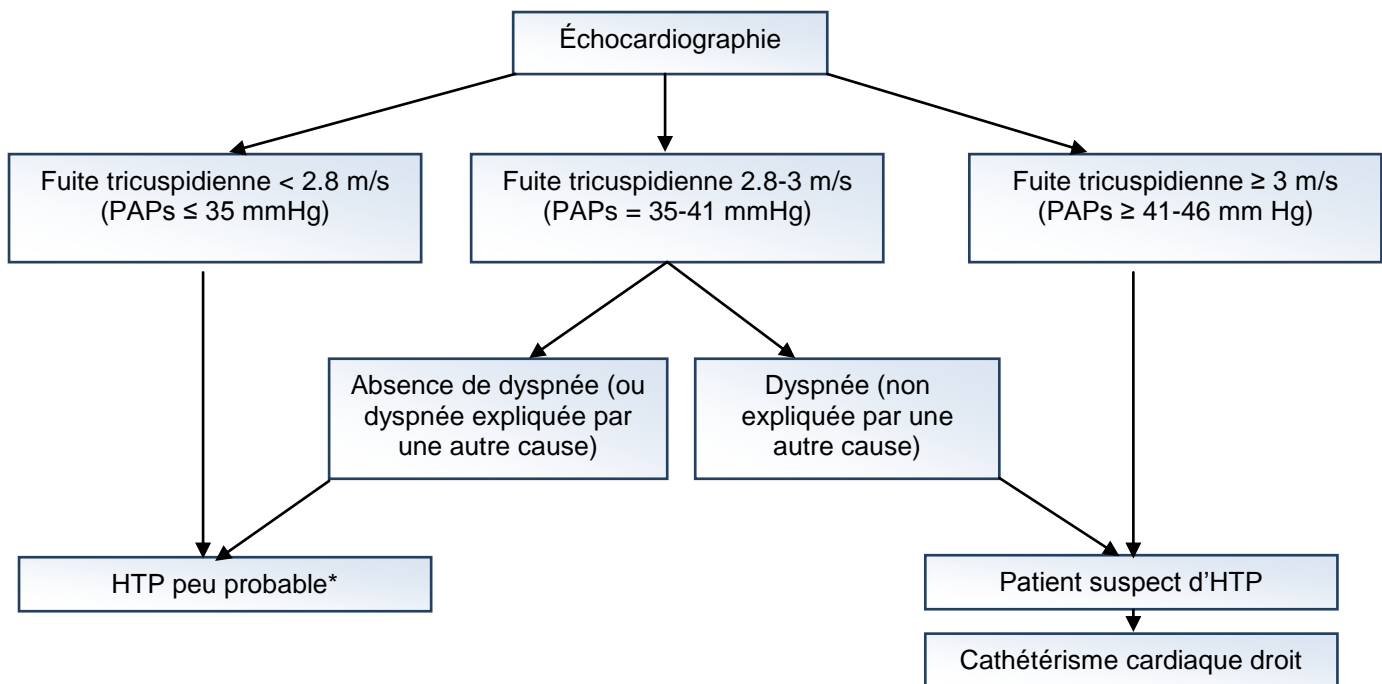
- Dosage du BNP ou du NT-proBNP.
- Gaz du sang artériel après réalisation du test d'Allen pour éliminer une thrombose cubitale.
- Uricémie (hyperuricémie= marqueur prédictif d'HTAP dans le score DETECT).

Actes techniques

- ECG.
- EFR avec mesure de la DLCOc.
- Echographie Doppler cardiaque.
- En cas de suspicion d'HTAP : cathétérisme cardiaque droit.
- Scanner thoracique haute résolution.
- Scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion, voire angioscanner pulmonaire.

En pratique, la mesure de la fuite tricuspidiennne permet d'évaluer la PAPs et selon l'algorithme ci-dessous, il est possible de discuter la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit (Figure 3).

Figure 3. Algorithme de dépistage de l'HTAP au cours de la ScS



PAPs = Pression artérielle pulmonaire systolique estimée selon la formule de Bernoulli : $V_{IT}^2 + P_{OD}$ estimée
HTP = Hypertension pulmonaire

PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique ; HTP : hypertension pulmonaire ; VIT : vitesse d'insuffisance tricuspide ; POD ; pression de l'oreillette droite

* en l'absence de signes indirects d'HTP, pas de dilatation des cavités droites, pas de raccourcissement du temps d'accélération pulmonaire.

Une attention particulière doit être portée sur les patients ayant une DLCOc<60%, surtout s'il s'agit de patients ayant une évolution de la maladie de plus de 3 ans. L'algorithme DETECT peut alors être utile pour identifier les patients à risque d'HTAP (<http://detect-pah.com>). La décision de réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit nécessite une concertation multidisciplinaire avec cardiologues et pneumologues.

Atteinte cardiaque

Examens biologiques

- Peptides natriurétiques (BNP ou NT-proBNP) en cas de suspicion ou de dysfonction ventriculaire gauche ou droite, en cas d'HTAP.
- Troponine en cas de suspicion d'ischémie coronaire ou de myocardite.

Examens morphologiques et actes techniques

- ECG.
- Holter ECG sur 24h en cas de palpitations, lipothymie ou syncope.
- Echographie-Doppler cardiaque.
- Une IRM cardiaque peut être proposée en cas de symptômes cliniques ou para-cliniques pour notamment différencier une atteinte inflammatoire (myocardite) d'une atteinte fibrosante (atteinte cardiaque primitive) mais ne doit pas être systématique (fréquentes lésions infra-cliniques de pronostic incertain).

Crise rénale sclérodermique

Examens biologiques

- Créatinine, ionogramme plasmatique, urée.
- Frottis sanguin avec recherche de schizocytes et dosage des réticulocytes, LDH, bilirubine libre, haptoglobine.
- Protéinurie des 24 heures ou protéinurie/créatininurie sur échantillon.
- ECBU (recherche de leucocyturie, d'hématurie) (attention, une hématurie à la bandelette peut correspondre à une hémoglobinurie dans une situation d'hémolyse et non à une hématurie).
- En présence d'une hématurie microscopique et en l'absence d'HTA, une recherche d'ANCA sera réalisée (rares associations ScS et vascularite avec ANCA anti-MPO).
- Dans certains cas de crise rénale sclérodermique avec un tableau de micro-angiopathie thrombotique, un dosage sanguin de la protéine ADAMTS13 peut être réalisé pour éliminer un exceptionnel PTT associé (au cours de la crise rénale sclérodermique, pas de déficit en ADAMTS13, pas d'Ac anti-ADAMTS13).

Examens morphologiques et actes techniques

- Echographie rénale et en fonction du contexte Doppler des artères rénales (pour éliminer une sténose d'artère rénale associée). Biopsie rénale : la réalisation d'une biopsie rénale n'est pas nécessaire pour porter le diagnostic de crise rénale sclérodermique et dans tous les cas sera réalisée après normalisation de la pression artérielle. En revanche, elle doit être réalisée dans les formes atypiques.

Le diagnostic de crise rénale sclérodermique peut être établi sur les critères proposés dans le Tableau 4 ci-dessous (des critères internationaux sont en cours de définition).

Tableau 4. Critères de diagnostic de la crise rénale sclérodermique

a) Formes hypertensives
<p>a) HTA sévère d'emblée et/ou d'aggravation progressive >140/90mmHg (ou augmentation de la PA systolique \geq 30mmHg ou PA diastolique \geq 20mmHg) obtenue à deux reprises minimum au cours de la consultation, sans autre explication que la ScS</p> <p>b) Insuffisance rénale rapidement progressive, parfois oligo-anurique, sans autre explication que la ScS (IRA selon la classification KDIGO : plus de 50% d'augmentation de la créatinine sérique à partir de la valeur de référence ou une augmentation absolue de 26.5 μmol/L)</p>
<p>Facteurs associés pouvant corroborer le diagnostic :</p> <ul style="list-style-type: none">• Microangiopathie thrombotique avec anémie hémolytique, thrombopénie, schizocytose et haptoglobine basse, avec LDH élevées• Rétinopathie hypertensive• Œdème pulmonaire <p>Anomalies évocatrices à la biopsie rénale (thrombi fibrineux, nécrose fibrinoïde, collapsus glomérulaire, prolifération en bulbe d'oignon au niveau des artéoles pré-glomérulaires et des artères arquées)</p>
b) Formes normotensives
<p>1. Augmentation du taux de créatinine > 50 % de la valeur de base OU taux de créatinine \geq 120 % de la valeur normale supérieure du laboratoire de référence ET</p> <p>2. Un au moins des 5 critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">a) Protéinurie \geq 2+ par bandeletteb) Hématurie \geq 2+ par bandelette ou \geq 10 globules rouges par champc) Thrombopénie < 100 000/mm³d) Hémolyse définie par une anémie non liée à une autre cause avec :<ul style="list-style-type: none">(1) Schizocytes ou autres fragments de globules rouges retrouvés sur le frottis sanguin(2) Augmentation du taux de réticulocytese) Biopsie rénale montrant un aspect typique de crise rénale sclérodermique (thrombi fibrineux, nécrose fibrinoïde, collapsus glomérulaire, prolifération en bulbe d'oignon au niveau des artéoles pré-glomérulaires et des artères arquées)

HTA : hypertension artérielle ; PA : pression artérielle ; ScS : sclérodermie systémique ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; LDH : lactate déshydrogénase

Atteinte digestive

Examens biologiques

- Dosage de l'hémoglobine.
- Ferritinémie.
- Dosages des vitamines B9 et B12 : en cas d'anémie macrocytaire arégénérative.
- Dosage des vitamines liposolubles A, D, E K et vitamine B1 (Thiamine) en cas d'atteinte du grêle avec pullulation microbienne.
- Electrophorèse des protides sériques.
- Pré-albumine en cas de suspicion de dénutrition.

Examens morphologiques et actes techniques

- Manométrie œsophagienne : bien que son intérêt ne soit pas démontré, elle est réalisée par certaines équipes lors du bilan initial, surtout si le diagnostic de ScS reste douteux. La manométrie œsophagienne permet aussi de dépister des troubles moteurs œsophagiens et d'en évaluer la sévérité ce qui peut permettre d'expliquer certains symptômes comme la dysphagie ou le reflux.
- Endoscopie œsogastro-duodénale:
 - o Elle est réalisée dans un but diagnostique en cas de symptômes digestifs hauts persistants, dans un but de dépistage de l'endo-brachyœsophage, à la recherche d'une œsophagite peptique, de télangiectasies gastro-duodénales voire d'un authentique estomac pastèque (gastrite antrale télangiectasique).
 - o Elle sera également réalisée chez les patients symptomatiques sur le plan digestif ou ayant une anémie ferriprive au cours de l'évolution.
- Vidéocapsule (sur avis spécialisé) si anémie ferriprive inexplicée (fibroscopie digestive haute et basse normale et sans cause gynécologique) à la recherche de saignement par télangiectasies intestinales.
- pH métrie et impédancemétrie (sur avis spécialisé).

Syndrome de malabsorption et pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC)

- Test respiratoire au glucose : utilisé pour dépister une pullulation microbienne.
- Transit du grêle ou entéroTDM ou entéro IRM sur avis spécialisé.
- Une manométrie de l'intestin grêle peut-être réalisée sur avis spécialisé mais elle n'est disponible que dans certains centres spécialisés.

Troubles moteurs coliques ou anomalies muqueuses coliques

- Un scanner abdominal en cas de syndrome occlusif ou de suspicion de pneumatose kystique.
- La coloscopie doit être réalisée en cas de suspicion d'hémorragie digestive basse.

Atteinte ano-rectale

Chez les patients ayant une incontinence fécale, seront effectués :

- Un examen proctologique.
- Une manométrie ano-rectale et une échographie endorectale en cas d'incontinence fécale sans prolapsus rectal afin de pouvoir proposer une rééducation de type biofeedback anorectale.

4.4.4 Examens permettant de mettre en évidence une maladie associée

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

Hypothyroïdie par thyroïdite de Hashimoto

- Dosage de TSH et de FT4.
- En cas d'hypothyroïdie : Ac anti-thyroperoxydase.
- Éventuellement complétée par une échographie thyroïdienne.

Syndrome de Sjögren

- Ac anti-SSA/ Ro 52 et 60 KDa, facteurs rhumatoïdes.
- Débit salivaire non stimulé.
- Biopsie des glandes salivaires accessoires.
- Echographie des glandes parotides si parotidomégalie.
- Examen ophtalmologique avec test de Schirmer.
- Examen gynécologique.

Cholangite biliaire primitive

- Bilan hépatique.
- Ac anti-mitochondries de type M2, Ac anti-GP210.
- Échographie hépato-biliaire.
- Bili-IRM.
- Ponction biopsie hépatique en seconde intention.

D'autres maladies systémiques peuvent beaucoup plus rarement être associées comme le lupus systémique (Ac anti-ADN natifs, Ac anti-Sm, complément), le syndrome des anti-phospholipides (Ac anti-cardiolipines, anticoagulant circulant), la polyarthrite rhumatoïde (Ac anti-CCP) ou les myosites auto-immunes (Ac anti-JO1 ou autre anti-synthétases notamment).

4.5 Evaluation du retentissement de la ScS

Il est indispensable d'évaluer au moment du diagnostic, le retentissement fonctionnel et psychologique de la ScS. La gêne fonctionnelle au quotidien, notamment au niveau des doigts et des mains, doit être évaluée. Il faut également apprécier le retentissement professionnel (ou scolaire chez l'enfant), social et familial de la ScS et être à l'écoute des patients et de leur entourage dans la période d'annonce du diagnostic. Des échelles d'évaluation sont utiles, surtout en recherche clinique comme les échelles SHAQ pour la sclérodermie ou SF36, l'échelle de la main de Cochin (Annexe 2). Chez l'enfant, la croissance staturale et pubertaire doivent être suivies.

5. Prise en charge thérapeutique

5.1 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 (Tableau 5).

Le traitement a pour objectif :

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

Tableau 5. Traitements de la sclérodémie systémique en fonction de l'organe atteint

Manifestations	Traitement
Atteinte vasculaire périphérique	Inhibiteurs calciques Analogues de la prostacycline Antagonistes des récepteurs A et B de l'endothéline : Bosentan (prévention de la survenue de nouvelles ulcérations digitales) Inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase : sildénafil (cicatrisation des ulcérations digitales) Anti-agrégants plaquettaires à discuter si macroangioanphthie
Atteinte cutanée	Méthotrexate MMF Cyclophosphamide Intensification thérapeutique et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques si forme diffuse sévère et évolutive après validation de l'indication en RCP (voir Annexe 4)
Atteinte articulaire	Anti-inflammatoires non-stéroïdiens si pas d'atteinte digestive haute Corticoïdes à faible dose (≤ 10 mg/j) Méthotrexate Léflunomide Traitements biologiques ciblés seulement si polyarthrite réfractaire: abatacept, rituximab, tocilizumab
Myopathie inflammatoire	Corticothérapie orale Méthotrexate Immunoglobulines intraveineuses

Manifestations	Traitement
Pneumopathie infiltrante diffuse	MMF Cyclophosphamide, relai azathioprine ou MMF Corticothérapie à faible dose (10 à 15 mg mg/j) (discutée) Oxygénothérapie Rituximab Transplantation pulmonaire
Hypertension artérielle pulmonaire	Oxygénothérapie Diurétiques Antagonistes des récepteurs de l'endothéline : bosentan, ambrisentan Inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase : sildénafil, tadalafil Analogues prostacyclines : tréprostinil, époprostenol Agonistes de Récepteurs de la prostacycline : sélexipag Atrioseptostomie Transplantation pulmonaire ou cœur-poumons
Cœur	Inhibiteurs calciques Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine Diurétiques Anti-arythmiques Défibrillateur implantable/pacemaker Parfois Immunosuppresseurs si myocardite Transplantation cardiaque
Crise rénale	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine Inhibiteurs calciques par voie intraveineuse Epuration extra-rénale Transplantation rénale
Atteinte digestive	Œsophage : inhibiteurs de la pompe à protons, prokinétiques (métoclopramide, dompéridone) Estomac : inhibiteurs de la pompe à protons, érythromycine (125 à 250 mgx2/j), acide clavulanique, prokinétique (métoclopramide, métopimazine) Grêle : si troubles moteurs et/ou pseudo-obstruction intestinale, octréotide (50 à 100 µg/j) Colique : si constipation, alimentation équilibrée en fibres et en mucilages, hydratation satisfaisante, activités physiques régulières, laxatifs et lavements évacuateurs, prokinétiques pour une durée limitée (métoclopramide, dompéridone) Alimentation entérale et parentérale : en cas d'atteinte sévère du grêle ou troubles de la déglutition Pullulation microbienne du grêle : antibiothérapie séquentielle (3 antibiotiques parmi amoxicilline, métronidazole, fluoroquinolones, gentamicine...)

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire ; MMF : mycophénolate mofétil

5.2 Professionnels impliqués

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

Les spécialistes les plus souvent impliqués :

- Internistes, rhumatologues, dermatologues, pédiatres, cardiologues, pneumologues, gastro-entérologues, médecins vasculaires, néphrologues, rééducateurs fonctionnels, stomatologues, ergothérapeutes, nutritionnistes ou diététicien(ne)s ;
- Psychologue, psychiatre ;
- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique.

5.3 Education thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un soin indissociable de la prise en charge d'une maladie chronique, un élément clé de la prise en charge globale du patient. Cette démarche qui se doit pluridisciplinaire a été définie par l'OMS :

« L'ETP vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient ; elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie.

Une information orale ou écrite, un conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions, mais ils n'équivalent pas à une éducation thérapeutique du patient. »

« La démarche éducative est participative et centrée sur la personne et non sur la simple transmission de savoirs ou de compétences. »

« Il s'agit d'une relation de partenariat entre le patient, son entourage et l'équipe soignante qui a pour objectif d'aider la personne malade à prendre soin d'elle-même. »

- **Les finalités de l'ETP**

L'ETP participe à l'amélioration de la santé et de la qualité de vie du patient et de celles de ses proches.

Les finalités spécifiques de l'ETP sont :

- L'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'auto soins
 - Soulager les symptômes ;
 - Prendre en compte les résultats d'une auto surveillance, d'une auto mesure, adapter des doses de médicaments ;
 - Réaliser des gestes techniques et des soins ;
 - Mettre en œuvre des modifications de son mode de vie (équilibre diététique, activité physique...)
 - Prévenir des complications évitables ;
 - Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie ;
 - Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

- La mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation
 - Se connaître soi-même, avoir confiance en soi ;
 - Savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress ;
 - Développer un raisonnement créatif et une réflexion critique ;
 - Développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles ;
 - Prendre des décisions et résoudre un problème ;
 - Se fixer des buts à atteindre et faire des choix ;
 - S'observer, s'évaluer et se renforcer.

- **L'information et l'éducation thérapeutique ne visent pas les mêmes objectifs**

La première consiste à délivrer une information à un patient « passif ». Elle fait partie des devoirs de tout médecin et il s'agit d'un droit du malade (Loi du 4 mars 2002).

La dimension « éducative » va plus loin, car bénéficier d'informations sur la maladie ne veut pas dire apprendre à vivre avec elle. L'ETP repose sur une attitude « active » d'un patient qui questionne, réagit, s'exprime, échange avec un professionnel de santé et/ou avec des pairs. Chaque personne est singulière, chaque situation unique. Cet « accompagnement » personnalisé et bienveillant aide le patient à prendre des décisions pour des soins, parfois lourds et compliqués, de sorte à améliorer sa qualité de vie et à fortiori, celle de ses proches. Il l'aide aussi pour des choix qui concernent son projet de vie, son orientation, ses dossiers administratifs...

- **L'ETP comprend 4 étapes**

L'HAS (Haute Autorité de Santé) a émis des guides de recommandations pour aider à la mise en œuvre de programmes ou démarches éducatifs.

1. Élaboration d'un diagnostic éducatif individualisé (entretien éducatif partagé) avec le patient qui permet de définir ses besoins - attentes - peurs - croyances - projets...;
2. Définition d'un programme personnalisé d'ETP qui définit les « compétences » (savoir-faire d'auto-soins et d'adaptation) que le patient peut acquérir et/ou mobiliser;

3. Planification et mise en œuvre des séances ETP qui font appel à des contenus et des méthodes d'apprentissage très codifiés ;
 4. Évaluation des acquis à l'issu du programme éducatif (évaluation individuelle des « compétences »).
- **L'ETP en pratique : 3 modalités opérationnelles**

On distingue :

1. Les programmes ETP dont l'approche est médicalisée, label Haute Autorité de Santé (HAS), conformes à un cahier des charges national dont les modalités d'élaboration et le contenu sont définis par arrêté du ministre chargé de la santé. Ces programmes sont mis en œuvre au niveau local, après autorisation des agences régionales de santé (ARS). Ils tiennent compte de la vie quotidienne du patient, des facteurs sociaux, psychologiques et environnementaux. Ils reposent sur des informations scientifiquement fondées (recommandations professionnelles, littérature scientifique pertinente, consensus professionnel) et sont enrichis par les retours d'expérience des patients, de leurs proches et des associations de patients, pour ce qui est du contenu et des ressources éducatives. Ils sont organisés par une équipe multidisciplinaire soignante formée à l'ETP et des pairs (patients intervenants - experts ETP et membres des associations de patients) ;
 2. Les programmes d'apprentissage, ayant pour objet l'appropriation, par les patients, de gestes techniques permettant l'utilisation d'un médicament ;
 3. Les actions d'accompagnement qui ont pour objet d'apporter une assistance et un soutien aux malades, ou à leur entourage, dans la prise en charge de la maladie chronique.
- **L'ETP pour les patients sclérodermiques**

Thèmes à aborder	Objectifs pédagogiques en termes de compétences à acquérir par le patient (liste non limitative)
<p>Qu'est-ce que la sclérodermie ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Être en mesure de s'expliquer et expliquer avec ses mots à son entourage le mécanisme de la maladie (caractère chronique, mécanismes auto-immuns, manifestations quotidiennes...). • Donner du sens au respect du suivi médical. Le patient doit disposer des informations sur les examens dits de routine du suivi de sa maladie, afin d'en comprendre la nécessité et l'importance, d'en respecter la planification quand elle existe et/ou de l'anticiper et de préparer ses futurs rendez-vous et entretiens. • Développer et/ou maintenir des actions adaptées devant l'apparition de signes évocateurs d'une aggravation de son état de santé.

<p>Prévention du syndrome de Raynaud, des ulcérations digitales</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Déterminer et organiser sa part active dans la gestion de la prévention du phénomène de Raynaud <ul style="list-style-type: none"> ↳ Identifier et anticiper les situations à risque et mettre en place des mesures de prévention (exposition protégée au froid, humidité, vent, éviction du tabac...); ↳ Développer des actions adaptées devant l'apparition d'une ulcération digitale; ↳ Découvrir et appréhender les aides matérielles et techniques en termes de prévention et assistance à la vie quotidienne.
<p>Vivre avec</p>	<p>Aider le patient à :</p> <ul style="list-style-type: none"> • exprimer son vécu de la vie avec la maladie, ses propres représentations, ses souffrances. • clarifier ses propres émotions. • identifier ses ressources personnelles et externes à mobiliser pour répondre aux difficultés rencontrées. • découvrir de nouvelles ressources utilisables ; envisager des stratégies personnelles. • s'autoriser à envisager des projets pour mieux vivre avec la maladie. • mieux gérer sa fatigue. • adopter des mesures d'auto soins centrées sur son bien-être, son confort en vue de renforcer/améliorer son estime de soi.
<p>Les traitements</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aider le patient à optimiser le suivi de son traitement au long cours : connaître son action, ses effets indésirables possibles, les risques de son arrêt intempestif, les règles de surveillance et d'adaptation. • Gérer son traitement dans certaines situations de la vie quotidienne (travail, sorties, vacances...). • Importance des règles d'hygiène en cas de traitement immunosuppresseur (sensibilisation au calendrier vaccinal, éviction des contacts potentiels aux virus...).
<p>Atteintes digestives Mesures hygiéno-diététique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Permettre au patient de clarifier ses propres connaissances de l'atteinte digestive dans la sclérodermie. • Mettre en œuvre des modifications de son mode de vie en termes <ul style="list-style-type: none"> → <u>hygiéno-diététique</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ Adapter l'alimentation, les prises alimentaires ; ○ Adopter une alimentation saine et équilibrée ; ○ Gérer les troubles digestifs courants ; ○ Prévenir et traiter la constipation et la dysmotricité digestive basse. → <u>de prévention du reflux gastro-œsophagien.</u>
<p>Atteinte pulmonaire</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Permettre au patient de comprendre et expliquer l'atteinte pulmonaire de la sclérodermie <ul style="list-style-type: none"> ↳ Identifier les signes ou symptômes évocateurs de l'atteinte pulmonaire ; ↳ Donner du sens au suivi médical en identifiant les examens spécifiques au diagnostic et au suivi de l'atteinte pulmonaire ; ↳ Identifier les stratégies de traitement, mises en œuvre quand survient une atteinte pulmonaire.

Les patients ayant déjà effectué une/ou des journée(s) d'ETP peuvent aussi participer à des ateliers personnalisés ou collectifs sur rendez-vous (sophrologie, psychomotricité, art thérapie...) pour prendre du recul face à la maladie.

- **Une ETP pour les proches « aidants familiaux ou proches aidants » qui accompagnent les patients sclérodermiques**

Le rôle des aidants est essentiel pour soutenir les patients souffrant de ScS. Il est nécessaire de prévenir, repérer, orienter et prendre en charge les besoins et les difficultés liées à cet accompagnement. Une ETP individuelle et/ ou collective dédiée aux aidants familiaux peut être proposée pour prévenir leur épuisement.

¹ Définition OMS 1998 : www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/145296/E93849.pdf

Rapport de l'OMS-Europe, publié en 1996, Therapeutic Patient Education – Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease, traduit en français en 1998

² Loi HPST : www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf

³ Alliance Maladies Rares – Méthodes ETP 2015 : www.alliance-maladies-rares.org/sortie-du-1er-guide-complet-de-letp-par-lalliance/

Fiches 1 à 3 : comprendre l'ETP et son cadre réglementaire

Fiches 4 à 6 : l'ETP, une opportunité pour les associations de maladies rares

Fiches 7 à 10 : élaborer un programme d'ETP

Fiches 11 à 12 : développer des actions d'accompagnement

Fiches 13 à 14 : devenir un malade / aidant familial « expert »

Fiches 15 à 16 : acquérir des compétences et se former à l'ETP

⁴ Éducation thérapeutique du patient. Guide de la Haute Autorité de Santé (janvier 2016) : www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp

⁵ Outils ETP

- Information sur la maladie et les traitements (la sclérodermie en 100 questions)

www.rhumatismes.net/index.php?p=8&id_bro=14&rub=les100qs

- Mallette FSMR FAI²R – www.fai2r.org

5.4 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.

L'ASF (Association des Sclérodermiques de France : <http://www.association-sclerodermie.fr>), créée en 1989, est une association (Loi 1901), devenue d'Utilité Publique en 2004. Elle est composée de malades atteints de sclérodermie, de leurs conjoints, de leurs familles, de leurs amis, de sympathisants, qui tous s'inquiètent et unissent leurs forces pour tenter de vaincre la sclérodermie.

L'association a été créée :

- Pour aider à mieux vivre la sclérodermie ;
- Pour rencontrer et faire se rencontrer ceux et celles qui sont concerné(e)s par la sclérodermie ;
- Pour mettre en commun expériences et informations concernant la maladie ;
- Pour contribuer à promouvoir la recherche médicale.

Les Associations de Patients et de nombreux sites internet peuvent apporter des informations utiles.

5.5 Traitement des atteintes spécifiques et atteintes d'organe

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 et lui préciser que dans ce cas il pourra ne pas être remboursé des frais engagés pour l'achat du (des) médicament(s) ainsi prescrit(s). Cependant, la plupart des médicaments utilisés hors AMM, sont malgré tout pris en charge, sur recommandations d'experts ou avis en RCP, comme c'est le cas dans nombre de maladies rares.

5.5.1 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. Certains médicaments sont contre-indiqués ou déconseillés en cas de phénomène de Raynaud (Tableau 6).

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

Tableau 6. Médicaments vasoconstricteurs contre-indiqués ou à utiliser avec précaution au cours du phénomène de Raynaud

D'après Frances et al, 2008.

Décongestionnants nasaux par voie locale ou générale
♣ Pseudo-éphédrine
♣ Phényléphrine
♣ Phénylpropanolamine
Anti-migraineux dérivés de l'ergot de seigle
♣ Dihydroergotamine
♣ Ergotamine
Bêta-bloquants
Collyres bétabloquants antiglaucomateux
Traitements de l'hyperprolactinémie
♣ Bromocriptine
♣ Cabergoline
♣ Lisuride
Antiparkinsonien
♣ Pergolide

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

Mesures non pharmacologiques

On recommande chez tous les patients :

- La protection vis à vis du froid: éviction quand cela est possible, port de gants, utilisation de vêtements "thermiques" que l'on superpose pour avoir des couches d'air et limiter le froid, utilisation de chaufferettes, de gants chauffants ;
- La 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 vaso-constricteurs (voir Tableau 6 ci-dessus).

Des thérapeutiques "alternatives" telles l'acupuncture et les techniques de biofeedback n'ont pas fait l'objet d'études rigoureuses.

Traitements pharmacologiques

a. Inhibiteurs calciques

Ils constituent le traitement de première intention (nifédipine, diltiazem, nicardipine, nimodipine, amlodipine, felodipine). Ils réduisent significativement le nombre et la sévérité des attaques de phénomène de Raynaud.

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

b. Analogue de la prostacycline

L'Ilprost 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».

c. Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V: sildénafil, tadalafil, vardenafil

Plusieurs essais ont été publiés, montrant une amélioration modeste du phénomène de Raynaud dans une population de patients incluant des sclérodermiques. Ils constituent une alternative en cas de phénomène de Raynaud sévère si résistance ou intolérance aux inhibiteurs calciques (**Utilisation hors AMM**).

d. Autres Vasodilatateurs

Outre la Nifédipine, 2 autres produits ont une **AMM** pour le phénomène de Raynaud, le chlorhydrate de moxislyte et la prazosine. Leur bénéfice apparaît modeste.

e. Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine

Le losartan à la dose de 50 mg/j peut être proposé en cas d'intolérance aux inhibiteurs calciques (**Utilisation hors AMM**).

f. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Le captopril et l'énalapril (20mg/j) peuvent être proposés en cas d'intolérance aux inhibiteurs calciques ou en cas d'HTAP associée (**Utilisation hors AMM**).

g. Un antisérotoninergique

La fluoxétine à 20m/j (**Utilisation hors AMM**) est citée dans les recommandations EULAR 2017 comme une alternative en cas d'échec ou d'intolérances aux vasodilatateurs sur la base d'un essai randomisé de faible effectif montrant une supériorité par rapport à la nifédipine.

• Traitements chirurgicaux

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

5.5.2 Traitement des ulcères digitaux

Traitement local

Le but du traitement local est d'obtenir la cicatrisation et de traiter les surinfections. Il concerne autant les ulcérations traumatiques qu'ischémiques.

Les principes du traitement sont les suivants :

- **Détersion mécanique** d'une hyperkératose recouvrant une ulcération, d'un fond nécrotique ou fibrineux après anesthésie locale (crème anesthésiante Emla à 5 % (**utilisation dans le cadre de l'AMM**) ou Xylocaïne gel à 2 % ou nébulisateur 5 % (**utilisation hors AMM**)). Cette détersion doit être prudente en présence d'une ischémie sévère (à documenter par mesure de pression digitale). Si l'anesthésie locale est insuffisante, on peut avoir recours au protoxyde d'azote (Kalinox ou Méopa) (**utilisation dans le cadre de l'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 3).
- **Pour les ulcérations digitales persistantes, une détersion chirurgicale et des greffes cutanées de couverture par greffe de peau totale peuvent être discutées avec les chirurgiens compétents** (plasticiens, chirurgiens de la main...). La recherche et le traitement d'une surinfection sont systématiques.

Traitement médicamenteux de l'ulcération digitale active d'origine ischémique

- **Les inhibiteurs calciques**

Efficacité modeste, démontrée dans le traitement du phénomène de Raynaud de la ScS, mais il n'y a pas de données dans la littérature permettant de juger de leur éventuelle efficacité dans le traitement des ulcérations digitales. Ils sont en règle souvent déjà prescrits aux patients et 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 l'efficacité curative du médicament est faible. Le médicament est cependant largement employé en l'absence d'alternative thérapeutique et en raison d'un consensus favorable d'efficacité sur le phénomène de Raynaud sévère directement responsable des ulcérations (**utilisation dans le cadre de l'AMM**).

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 ou prolongée en cas d'effet réel mais incomplet.

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

Cette molécule a montré un bénéfice dans la prévention de la récurrence d'ulcères digitaux chez les patients les plus sévères à risque d'ulcérations digitales multiples (**utilisation dans le cadre de l'AMM**), mais il n'a pas été démontré d'effet sur la rapidité de cicatrisation des plaies ischémiques constituées. Il n'y a pas d'indication à prescrire le bosentan en traitement curatif des ulcères digitaux.

- **Inhibiteurs de la phosphodiesterase : sildénafil**

Un essai récent a montré une tendance favorable au sildénafil (20mg, 3 fois par jour durant 3 mois) pour réduire le temps de cicatrisation des ulcères digitaux mais n'atteignant pas la significativité statistique. En revanche, le taux d'ulcères cicatrisés à 3 mois était significativement moindre dans le groupe sildénafil. Le sildénafil peut être essayé ponctuellement en deuxième intention en cas d'efficacité insuffisante ou d'intolérance à l'iloprost (**utilisation hors AMM**).

Traitement chirurgical

- **Amputation**

Il est nécessaire d'éviter au maximum le recours à la chirurgie d'amputation. Il faut laisser évoluer spontanément la zone de nécrose jusqu'à l'auto-élimination. Une amputation limitée est parfois indispensable en cas de gangrène humide ou d'ostéite résistante au traitement médical, pour préserver le maximum de tissu sain, ou encore en cas de vastes pertes de substances sans espoir de réépithélialisation, ou de douleurs distales irréductibles, résistantes aux antalgiques et aux traitements symptomatiques de la douleur.

- **Sympathectomie**

La sympathectomie périartérielle des artères digitales, intermétacarpiennes, radiales et cubitales, éventuellement couplée à des reconstructions artérielles microchirurgicales n'a pas d'efficacité démontrée, peut donner des complications sévères en cas d'ischémie étendue et s'accompagne d'un taux de récurrence important. 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**

Cette intervention peut être proposée en cas d'ulcérations persistantes et douloureuses en regard d'une volumineuse calcinose.

- **Une déterision-greffe de peau totale**

Elle peut être proposée en cas d'ulcérations digitales persistantes, ne répondant pas aux traitements locaux conservateurs appropriés.

Autres alternatives thérapeutiques

- L'utilisation des techniques de thérapie cellulaire par injection digitale de fraction vasculaire stromale ou de cellules souches mésenchymateuses est encore à l'étude. Ces techniques ne sont donc pas recommandées à l'heure actuelle par le groupe de travail.
- Les injections locales de toxine botulinique ne semblent pas apporter de bénéfice particulier sur le phénomène de Raynaud et n'apportent pas de bénéfice ni sur la cicatrisation ni sur la prévention des récurrences d'ulcères digitaux. Elles ne sont pas recommandées par le groupe de travail.

Traitement préventif des récurrences d'ulcérations

Inhibiteurs calciques : bien que leur efficacité dans la prévention des récurrences ne soit pas démontrée, ils seront maintenus en traitement du phénomène de Raynaud (**utilisation dans le cadre de l'AMM pour le phénomène de Raynaud**).

- **Analogues de la prostacycline**

L'iloprost en cures séquentielles a été testé dans quelques études. Actuellement, il n'y a pas d'argument suffisant dans la littérature pour recommander l'usage de l'iloprost en traitement séquentiel pour prévenir la récurrence des ulcères digitaux.

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

L'efficacité préventive du bosentan sur l'apparition de nouveaux ulcères a été démontrée par deux études contrôlées. Cette efficacité préventive est plus marquée dans les formes sévères à risque d'ulcérations digitales multiples (**utilisation dans le cadre de l'AMM européenne**). 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. La durée d'utilisation optimale (traitement ponctuel notamment en période froide ou traitement continu) reste à définir.

5.5.3 Traitement de la sclérose cutanée

L'utilisation de faibles doses de prednisone (≤ 15 mg/j) dans les ScS cutanées œdémateuses ne fait pas l'objet de consensus. L'utilisation de corticoïdes à faibles doses dans cette indication nécessite une bonne évaluation du rapport bénéfices/risques avec notamment le risque de précipiter une crise rénale sclérodermique même si habituellement ce risque est rapporté pour des posologies > 15 mg/jour.

Sur la base de deux essais randomisés, le méthotrexate peut être utilisé pour le traitement de l'atteinte cutanée des ScS cutanées diffuses récentes. Si la posologie utilisée dans ces deux essais était de 10 à 15 mg par semaine, le groupe de travail recommande plutôt de ne pas dépasser la posologie de 0,3 mg/kg/semaine. Dans les formes cutanées sévères

d'emblée, le cyclophosphamide, le MMF ou l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont des alternatives possibles à discuter en RCP.

La peau doit faire l'objet de soins locaux visant à une bonne hydratation. Il est recommandé d'utiliser de façon pluri-quotidienne des crèmes ou lotions hydratantes ou émollientes. Les bains de paraffine des mains ou l'utilisation de l'huile de Ricin n'ont pas fait l'objet d'étude scientifique rigoureuse. Une kinésithérapie personnalisée avec massages visant à assouplir les tissus cutanés ou sous-cutanés peut être proposée même si aucune étude rigoureuse sur le sujet n'a été à ce jour réalisée (avis du groupe de travail).

En cas de prurit, un antihistaminique H1 peut être proposé en veillant à éviter toute interaction avec d'autres médicaments qui peuvent allonger le QT, notamment la dompéridone et le métoclopramide.

5.5.4 Traitement des atteintes de l'appareil locomoteur

• Atteintes articulaires et périarticulaires

Les atteintes de l'appareil locomoteur sont fréquentes au cours de la ScS : arthralgies, arthrites et ténosynovites sont notamment présentes dans les premières années de la maladie. Les ténosynovites fibreuses sont prises en compte dans le score d'activité de la maladie et sont considérées comme un signe d'évolution péjorative. Aucune étude randomisée ne s'est intéressée spécifiquement à l'atteinte musculo-squelettique.

- Les arthralgies et arthrites peuvent être traitées par antalgiques et par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), sur une courte durée, avec une surveillance de la fonction rénale et après évaluation du risque de saignement digestif.
- Les corticoïdes sont couramment proposés par voie orale à une dose initiale d'équivalent prednisone ne dépassant pas 10 à 15 mg/jour puis à une dose plus faible au long cours, inférieure à 10 mg/jour.
- Les infiltrations de corticoïdes peuvent être proposées en cas d'atteinte articulaire ou ténosynoviale, ainsi qu'en cas de syndrome du canal carpien.
- Les ténosynovites peuvent bénéficier des mêmes traitements que les atteintes articulaires mais il n'y a pas d'étude spécifique consacrée à ce type d'atteinte.
- Des programmes de rééducation peuvent réduire le handicap mais n'ont pas démontré d'efficacité significative à long terme.

Aucun csDMARD (*conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*) n'a été évalué spécifiquement dans une étude contrôlée randomisée pour les atteintes articulaires de la ScS. Cependant des recommandations d'experts ont été publiées.

- Le méthotrexate : il a montré dans un essai randomisé une amélioration de l'atteinte cutanée et de la qualité de vie mais l'atteinte articulaire n'était pas mesurée. Cependant, il est souvent proposé en cas d'atteinte polyarticulaire à composante inflammatoire, par analogie avec la polyarthrite rhumatoïde, notamment dans les formes cutanées diffuses précoces. Il est également utilisé dans les formes érosives. La voie sous-cutanée peut être utilisée notamment en cas d'atteinte gastro-intestinale (utilisation hors AMM).

- Le cyclophosphamide par voie orale n'a pas démontré d'efficacité sur l'atteinte articulaire.

Certains bDMARD (biologic DMARD) ont fait l'objet de travaux préliminaires (**utilisation hors AMM**) :

- Les anti-TNF α n'ont pas d'efficacité clairement démontrée et une progression d'atteinte interstitielle pulmonaire est redoutée en cas d'atteinte pulmonaire préexistante. Les anti-TNF α ne sont pas recommandés par le groupe de travail.
- Le tocilizumab, Ac anti-IL6 récepteur, a été évalué pour l'atteinte cutanée dans les formes diffuses récentes. Les résultats de cette étude sont en attente ; il peut être discuté en cas de polyarthrite sévère réfractaire.
- Le rituximab, Ac anti-CD20, n'a pas été évalué dans ce contexte même si quelques expériences positives ont pu être rapportées. Son utilisation doit être discutée en RCP, notamment en cas de PID sévère et évolutive malgré un traitement par cyclophosphamide ou en cas de polyarthrite sévère réfractaire.
- L'abatacept, inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T, a fait l'objet d'un travail observationnel préliminaire; il est en cours d'évaluation dans les formes diffuses précoces et l'effet sur les arthrites dans ce contexte devra être analysé. Il peut être discuté en cas de polyarthrite sévère réfractaire.

- **Atteintes musculaires**

Les atteintes musculaires inflammatoires authentifiées en imagerie et idéalement histologiquement justifient parfois le recours à une corticothérapie à doses élevées. Une telle décision ne sera prise qu'en cas d'atteinte symptomatique et en cas d'infiltrats inflammatoires présents sur la biopsie musculaire. Le risque de CRS, surtout chez les patients ayant une ScS cutanée diffuse récente, mène dans ce cas à prescrire des corticoïdes à posologie ne dépassant pas 0,5 mg/kg/jour en combinaison au méthotrexate et éventuellement avec des Ig IV à la dose de 2 g/kg en cure mensuelle si la fonction rénale le permet, dans les formes sévères ou réfractaires. Un programme de rééducation fonctionnelle adapté et personnalisé peut être proposé. Les formes de myopathie modérée, pauci-symptomatique (qui sont les plus fréquentes) ne nécessitent pas de traitement spécifique.

Les programmes supervisés de rééducation permettent de réduire le handicap à court terme. Cependant, l'efficacité à plus long terme de la rééducation dépend de l'adhésion des patients à l'autoprogramme.

Une fibromyalgie peut s'associer aux manifestations musculo-squelettique de la ScS et devra être identifiée sémiologiquement et cliniquement. Des programmes de prise en charge spécifique peuvent alors être proposés.

- **Calcinoses**

La fréquence de cette complication est élevée (proche de 25% de l'ensemble des patients) et elle est source de douleur et de handicap. Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité dans cette complication.

La colchicine est souvent proposée en cas de poussée inflammatoire (**utilisation hors AMM**).

Les anti-vitamine K et les bisphosphonates ne doivent pas être utilisés dans cette indication.

Dans certaines situations, une exérèse chirurgicale des dépôts calciques peut être proposée afin de favoriser la cicatrisation et éviter les surinfections.

Le thiosulfate de sodium par voie IV n'a pas d'indication dans ce type de calcinose. La voie topique est proposée par certaines équipes sur les formes inflammatoires. Enfin les injections intra-lésionnelles sont encore en cours d'évaluation (**utilisation hors AMM**).

- **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. Un apport calcique ainsi que la correction d'une carence en vitamine 25-OH-D3 doivent être systématiquement recherchés et corrigés.
- Les médicaments spécifiques (anti-résorbeurs ou anaboliques) sont à discuter avec le rhumatologue correspondant en cas d'ostéoporose avérée. En cas d'atteinte digestive, les formes intraveineuses de bisphosphonates doivent être privilégiées en raison d'un risque élevé de mauvaise absorption. Le dénosumab en sous-cutané tous les 6 mois est à discuter en cas d'ostéoporose avérée à risque élevé de fracture (voir recommandations HAS : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1194578/fr/osteoporose).

5.5.5 Traitement de la pneumopathie infiltrante diffuse

Avant d'aborder le traitement de la PID, il faut en avoir évalué la sévérité par l'évaluation de la dyspnée, du test de marche de 6 minutes, la saturation percutanée en oxygène, des volumes CVF et CPT, de la DLCO, des données du scanner thoracique haute résolution (l'étendue des lésions en % de poumon touché et leurs caractéristiques : verre dépoli / rayon de miel / bronchectasies). Le traitement spécifique dépend du caractère évolutif ou non de la PID, défini par la perte d'au moins 10 % de la CVF en valeur absolue ou relative en 12-18 mois ou de la diminution d'au moins 15 % de la DLCO en valeur absolue ou relative après s'être assuré, en cas de baisse isolé de la DLCO, de l'absence d'embolie pulmonaire, de l'absence d'anémie sévère et de l'absence d'élévation de la PAPs en échocardiographie. La durée d'évolution de la ScS, l'extension et le type des lésions scannographiques ainsi que la dyspnée seront également prises en compte. La classification de Goh peut être utilisée pour apprécier la sévérité de la PID: PID limitée si l'extension des anomalies scannographiques est inférieure à 20% de la surface pulmonaire (ou CVF \geq 70% lorsque l'extension scannographique est indéterminée); PID étendue ou CVF < 70% si l'extension des anomalies scannographiques dépasse 20% de la surface pulmonaire).

Avant d'envisager un traitement spécifique de la PID associée à la ScS il est important de rechercher certaines atteintes qui peuvent altérer la fonction respiratoire des patients et qui ne relèveraient pas du traitement spécifique de la fibrose ; situations particulières conditionnant le pronostic de la PID associée à la ScS:

- Une obésité morbide qui serait source de surestimation de la perte des volumes pulmonaires.
- L'association à un syndrome d'apnées obstructives du sommeil : un enregistrement polysomnographique du sommeil peut être réalisé, notamment en cas de PID étendue.

- Un syndrome emphysème et fibrose (existence d'un emphysème associé à la PID) qui peut sous-estimer le syndrome restrictif lié à la PID. Ces patients ont en général une DLCO plus abaissée et des besoins en oxygène plus importants.
- Une hypertension pulmonaire (HTP) associée à la PID (HTP du groupe 3) : elle peut être suspectée par l'échocardiographie, notamment si la PAPs estimée est ≥ 40 mmHg. Parfois cette hypertension pulmonaire peut être sévère. Seul le cathétérisme cardiaque droit permettra d'évaluer la sévérité hémodynamique de cette hypertension pulmonaire. Son indication est à discuter au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire.

- **Traitements symptomatiques**

- Arrêt total et définitif du tabac en évitant le tabagisme passif ;
- Vaccinations : il est recommandé de faire réaliser la vaccination antigrippale annuelle et de réaliser la vaccination anti-pneumococcique (vaccin 13-valent suivi au moins 2 mois plus tard du vaccin 23-valent) chez tous les patients ayant une PID confirmée. La vaccination anti-Haemophilus influenzae ne fait pas l'objet de recommandation spécifique mais elle est laissée au libre choix du prescripteur. Elle est recommandée en revanche s'il y a une hyposplénie ou une splénectomie ;
- Optimisation du traitement du reflux gastro-œsophagien : le RGO, quasi constant au cours de la ScS, est un facteur potentiel d'aggravation de la PID. En cas de symptomatologie de RGO ou de stase œsophagienne, la mise sous IPP doit être systématique en association avec les mesures hygiéno-diététiques ;
- Oxygénothérapie : comme pour les autres causes d'insuffisance respiratoire chronique, on recommande l'oxygénothérapie de longue durée en cas d'insuffisance respiratoire grave définie par une $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg (7,3 kPa) ou s'il y a une PaO_2 entre 55 et 60 mmHg (7,3-8,0 kPa) avec au moins un des critères suivants : polyglobulie (hématocrite > 55 %), signes d'hypertension pulmonaire, signes d'insuffisance cardiaque droite ;
- Rééducation et réadaptation respiratoire : un programme de rééducation respiratoire doit être discuté au cas par cas, chez tous les patients présentant une dyspnée à l'effort ;
- Traitement de la toux : il n'y a pas de recommandation précise concernant le traitement de la toux associée à la PID. La première approche est de s'assurer qu'elle n'est pas liée au RGO. Il n'y a pas d'étude concernant les corticoïdes inhalés (**utilisation hors AMM**) mais ils peuvent être testés au cas par cas ;
- État nutritionnel : l'état nutritionnel de chaque patient doit être évalué et toute dénutrition corrigée afin d'améliorer les défenses anti-infectieuses.

- **Traitements de fond**

En raison d'un consensus d'experts favorable, le groupe de travail recommande de traiter les patients ayant une progression (perte de 10 % de la CVF ou ≥ 200 mL et/ou 15 % de la DLCO ou ≥ 3 mL/min/mmHg dans la dernière année) ou les patients sévères d'emblée.

- L'utilisation du cyclophosphamide par voie IV repose sur une étude française rétrospective menée chez des patients sclérodermiques ayant une PID en aggravation. Le schéma d'administration toutes les quatre semaines est celui

habituellement utilisé au cours des PID des connectivites. La posologie est de 0,7 g/m² ou de 0,5 g/m² chez les patients de plus de 65 ans ou ayant un DFG < 30 ml/min/m², à raison d'une cure tous les 28 jours pendant 12 mois. La dose de cyclophosphamide est plafonnée à 1200 mg/injection. De l'Uromitexan IV dose pour dose est administré concomitamment. La prévention des infections à *Pneumocystis jiroveci* doit être systématique et repose sur la prescription de triméthoprime 80 mg/jour + sulfaméthoxazole 400 mg/jour (ou triméthoprime 160 mg + sulfaméthoxazole 800 mg 3 fois par semaine). En cas d'allergie aux sulfamides, on propose des aérosols de pentamidine (300 mg/dose) toutes les 3 ou 4 semaines ou de l'atovaquone par voie orale (1 500 mg/j). La durée totale d'un an de traitement est justifiée par le fait qu'après un traitement de 6 mois par cyclophosphamide IV relayé par azathioprine per os pendant 18 mois, certains patients initialement répondeurs s'aggravaient secondairement.

- Le MMF à la dose de 1500 mg, 2 fois par jour pendant 2 ans a montré une non-infériorité dans une étude randomisée réalisée versus cyclophosphamide par voie orale (**utilisation hors AMM**) et peut être une alternative en traitement de première ligne notamment pour les formes de PID de moins bon pronostic, même si elles ne répondent pas aux critères habituels d'évolutivité (i.e. perte d'au moins 10 % de CVF ou 15% de DLCO sur une période de 12 mois). Dans cette étude, les patients avaient une ScS évoluant depuis moins de 7 ans depuis le premier symptôme hors Raynaud, avaient une PID au scanner haute résolution et avaient aux EFR une CVF entre 45 et 79%, une DLCO ≥ 40% et avaient une dyspnée au moins de classe II NYHA.
- Malgré l'absence d'étude contrôlée, le groupe de travail recommande de maintenir un traitement immunosuppresseur (azathioprine 1 à 2 mg/kg/j ou MMF 1 g x 2/j) (**utilisation hors AMM**) en relais du cyclophosphamide s'il a été choisi en première ligne. Chez les patients en échec du cyclophosphamide ou de nouveau évolutifs sous traitement d'entretien par azathioprine, le MMF peut être proposé bien qu'il n'ait pas montré de supériorité (**utilisation hors AMM**).
- Les corticoïdes à faibles doses sont recommandés par certains experts en association avec le cyclophosphamide ou le MMF. Compte tenu des risques de survenue d'une crise rénale chez les patients sclérodermiques, nous recommandons l'utilisation des corticoïdes à des doses ≤ 15mg/jour de prednisone orale (**utilisation hors AMM**).
- Il n'y a pas de données suffisantes actuellement pour recommander l'utilisation du rituximab en cas d'échec des traitements par cyclophosphamide ou MMF. Il en est de même du tocilizumab même si les résultats d'un essai de phase II bien que négatifs sur le critère de jugement principal, sont encourageants. Les cas de PID évolutives réfractaires au traitement par cyclophosphamide/MMF doivent être discutés en RCP.
- L'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être discutée et peut être envisagée chez certains patients bien sélectionnés ayant une forme rapidement progressive de ScS (Voir Annexe 4) et doit être réalisée dans des centres experts accrédités pour ces pratiques (Voir Annexe 9).
- Transplantation pulmonaire: dans les formes de PID avec insuffisance respiratoire sévère malgré les traitements précédemment cités, et en l'absence d'autre atteinte viscérale sévère, une transplantation pulmonaire peut être envisagée. Les résultats d'une greffe pulmonaire sont superposables en terme de survie à ceux obtenus pour les patients ayant reçu une transplantation pulmonaire pour une fibrose pulmonaire

idiopathique. Un groupe français d'experts a établi la liste des contre-indications absolues ou relatives de la transplantation pulmonaire (/cardiaque) au cours de la ScS (Annexe 5).

En pratique, il apparaît au groupe de travail que le choix de la molécule pour la PID récente de la ScS serait maintenant plutôt le MMF en première intention, et le cyclophosphamide IV en seconde intention ou en première intention dans les formes rapidement évolutives, ou de mauvais pronostic (forme étendue selon la classification de Goh) et rituximab en 3^{ème} ligne. Chaque ligne thérapeutique doit être évaluée à 6 mois de traitement sur la base des données cliniques (classe fonctionnelle NYHA, test de marche de 6mn), EFR. Le scanner thoracique haute résolution est à réaliser en fin de séquence thérapeutique et en cas d'aggravation clinique ou EFR. En cas de stabilisation ou d'amélioration clinique/EFR/scannographique, le traitement immunosuppresseur doit être poursuivi au moins 2 ans et sans doute plus (mais les données publiées manquent). Le cyclophosphamide IV peut être poursuivi 12 mois et sera relayé ensuite par l'azathioprine ou le MMF.

5.5.6 Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Les recommandations de prise en charge des patients atteints d'HTAP associée à la ScS sont basées sur celles de l'HTAP idiopathique selon les recommandations jointes des sociétés européennes de cardiologie et de pneumologie.

Tout patient atteint de ScS suspect d'hypertension pulmonaire justifie d'une discussion en concertation pluridisciplinaire afin de poser l'indication d'un cathétérisme cardiaque droit, seul examen permettant de confirmer le diagnostic d'hypertension pulmonaire (PAPm \geq 25 mmHg). Tout patient diagnostiqué avec une hypertension pulmonaire doit être présenté au centre de référence ou à un centre de compétences des hypertensions pulmonaires (Annexe 8). Plusieurs étiologies peuvent conduire à une hypertension pulmonaire dans la ScS :

- HTAP (groupe 1)
- HTAP avec composante veino-occlusive (groupe 1')
- HTP secondaire à une cardiopathie gauche (Groupe 2)
- HTP secondaire à une pathologie pulmonaire et/ou une hypoxémie (Groupe 3)
- HTP thrombo-embolique chronique (Groupe 4)

Lorsque le diagnostic d'hypertension pulmonaire de groupe 1 a été établi (HTAP), la prise en charge thérapeutique repose sur la stratégie suivante :

- **Traitements non spécifiques**

- a) Traitement anticoagulant et diurétique**

- Deux études de registre n'ont pas démontré de bénéfice du traitement anticoagulant en termes de survie dans l'HTAP associée à la ScS. Il serait même plutôt délétère du fait de l'augmentation du risque d'hémorragie digestive chez les patients ayant des tégangiectasies gastro-intestinales. Le groupe de travail ne recommande pas leur utilisation dans cette indication en dehors de situations particulières comme le cathétérisme tunnalisé pour l'époprosténol ou l'existence d'un authentique syndrome des antiphospholipides associé.

- Le traitement diurétique associé au régime sans sel doit être adjoint aux traitements spécifiques s'il existe des signes de surcharge cardiaque droite.

b) Oxygénothérapie

- Elle est prescrite le plus souvent lorsqu'il existe une hypoxémie importante ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$), à visée principalement symptomatique.
- Son intérêt en cas de shunt vrai ou en cas de désaturation importante à l'effort est discutable.

c) Les vaccinations antigrippales et antipneumococciques sont recommandées.

d) Éducation thérapeutique du patient

La survenue d'une HTAP chez un patient atteint de ScS justifie de l'orienter vers un programme spécifique destiné à l'HTAP.

- **Traitements spécifiques**

Les traitements ci-dessous sont proposés en cas d'HTAP après concertation avec un centre de référence ou un centre de compétences des hypertensions pulmonaires. Ils n'ont pas d'indication dans les autres formes d'hypertension pulmonaires qui peuvent être observées dans la ScS.

Une forme particulière d'HTAP, impliquant les veinules (maladie veino-occlusive) est parfois observée dans la ScS. Des œdèmes aigus pulmonaires peuvent être observés à l'instauration de ces traitements (notamment en cas d'utilisation d'analogues ou de dérivés de prostacycline) dans ces formes. Le recours à ces traitements doit donc être fait en milieu spécialisé en cas de suspicion de maladie veino-occlusive.

a) Médicamenteux

Inhibiteurs calciques

Il n'y a pas d'indication des inhibiteurs calciques dans le traitement de l'HTAP associée à la ScS.

Comme de nombreux patients sont traités par inhibiteurs calciques pour leur phénomène de Raynaud ou les troubles ischémiques digitaux, ceux-ci peuvent être maintenus en cas d'HTAP même chez les sujets non répondeurs à long terme à condition qu'ils soient utilisés à faible posologie et à condition de choisir un inhibiteur calcique non bradycardisant qui pourrait aggraver la symptomatologie fonctionnelle (donc amlodipine ou nifédipine plutôt que diltiazem ou vérapamil).

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline (utilisation dans le cadre de l'AMM)

Le bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs ETA et ETB, actif par voie orale, et approuvé dans l'HTAP associée à une connectivité avec dyspnée de classes fonctionnelles II et 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 (bilan hépatique mensuel et surveillance régulière de l'hémoglobine).

Le bénéfice apporté par ailleurs par le bosentan sur la prévention secondaire des ulcérations digitales peut amener à conseiller l'utilisation du bosentan en 1^{ère} intention en cas d'HTAP associée à la ScS si le patient a une maladie ulcéreuse digitale sévère.

L'ambrisentan est un antagoniste des récepteurs ETA, actif par voie orale et approuvé dans l'HTAP associée à une connectivité avec dyspnée de classes fonctionnelles II ou III de la NYHA. La posologie est de 5 mg une fois par jour et peut être augmentée à 10 mg par jour. Une surveillance mensuelle du bilan hépatique est recommandée. Il est également recommandé un contrôle à 1 et 3 mois de la NFS. L'ambrisentan est contre-indiqué en cas de fibrose pulmonaire idiopathique mais il n'y a aucune donnée en cas de PID associée à la ScS. Le groupe de travail ne recommande pas son utilisation en cas de PID étendue associée.

Inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 : sildénafil et tadalafil oral (utilisation dans le cadre de l'AMM)

Le sildénafil et le tadalafil sont approuvés dans le traitement de l'HTAP idiopathique, familiale ou associée à la ScS avec dyspnée de classes fonctionnelles II ou III de la NYHA. La posologie employée est de 20 mg trois fois par jour pour le sildénafil et de 2 x 20 mg en une prise pour le tadalafil. Il n'y a aucune surveillance biologique spécifique pour ces traitements.

Agonistes directs de la guanylate cyclase soluble

Le Riociguat utilisable par voie orale a reçu une autorisation Européenne pour le traitement de l'HTAP associée à une connectivité mais ne fait en France l'objet d'un remboursement que dans l'HTP post-embolique (**Utilisation Hors AMM**).

Injection intraveineuse continue de prostacycline (époprosténol) (utilisation dans le cadre de l'AMM)

L'époprosténol est approuvé dans le traitement de l'HTAP associée à une connectivité avec une dyspnée de classes fonctionnelles III ou IV de la NYHA. Il s'administre en perfusion intraveineuse continue à l'aide d'un perfuseur portable connecté à un cathéter veineux central tunnalisé. En situation d'urgence, il peut être administré sur une voie veineuse périphérique pendant une très courte durée, en attendant la pose d'une voie veineuse centrale. L'époprosténol constitue le traitement de référence dans les formes graves d'HTAP associée à la ScS de classes fonctionnelles III/IV.

Analogues de la prostacycline (utilisation hors AMM)

- L'iloprost en aérosols est approuvé dans le traitement de l'HTAP idiopathique familiale, pour les patients en classe fonctionnelle III de la NYHA. Il ne **bénéficie pas d'AMM dans la ScS**. En pratique, il est déconseillé d'utiliser l'iloprost en aérosols en 1^{ère} ligne dans l'HTAP associée à la ScS du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques possibles et du risque d'effet rebond. L'intérêt de son association à d'autres médicaments comme le sildénafil ou les inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline peut être discuté au cas par cas avec un centre de référence ou de compétences (Voir Annexe 8).
- Le tréprostinil administré par perfusion sous-cutanée continue est approuvé dans l'HTAP idiopathique ou familiale de classe fonctionnelle III de la NYHA. Il ne **bénéficie pas d'AMM dans la ScS**. Selon les recommandations du groupe du

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. Son utilisation au cours de la ScS peut être gênée dans les formes cutanées avec atteinte cutanée abdominale car les injections se font habituellement au niveau abdominal.

Agonistes des récepteurs de la prostacycline (utilisation dans le cadre de l'AMM)

Le selexipag est un agoniste sélectif sur le récepteur de la prostacycline utilisable par voie orale. Il est approuvé dans le traitement de l'HTAP associée aux connectivites en classe fonctionnelle III de la NYHA et insuffisamment contrôlée par un traitement associant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline et un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5. Il est prescrit à dose progressive sur plusieurs semaines jusqu'à une posologie maximale de 1600 µg 2 fois par jour, en fonction de la tolérance. Une surveillance particulière de la survenue d'effets secondaires est indispensable (céphalées, flush, troubles digestifs...).

b) 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 effectuée en routine en France.

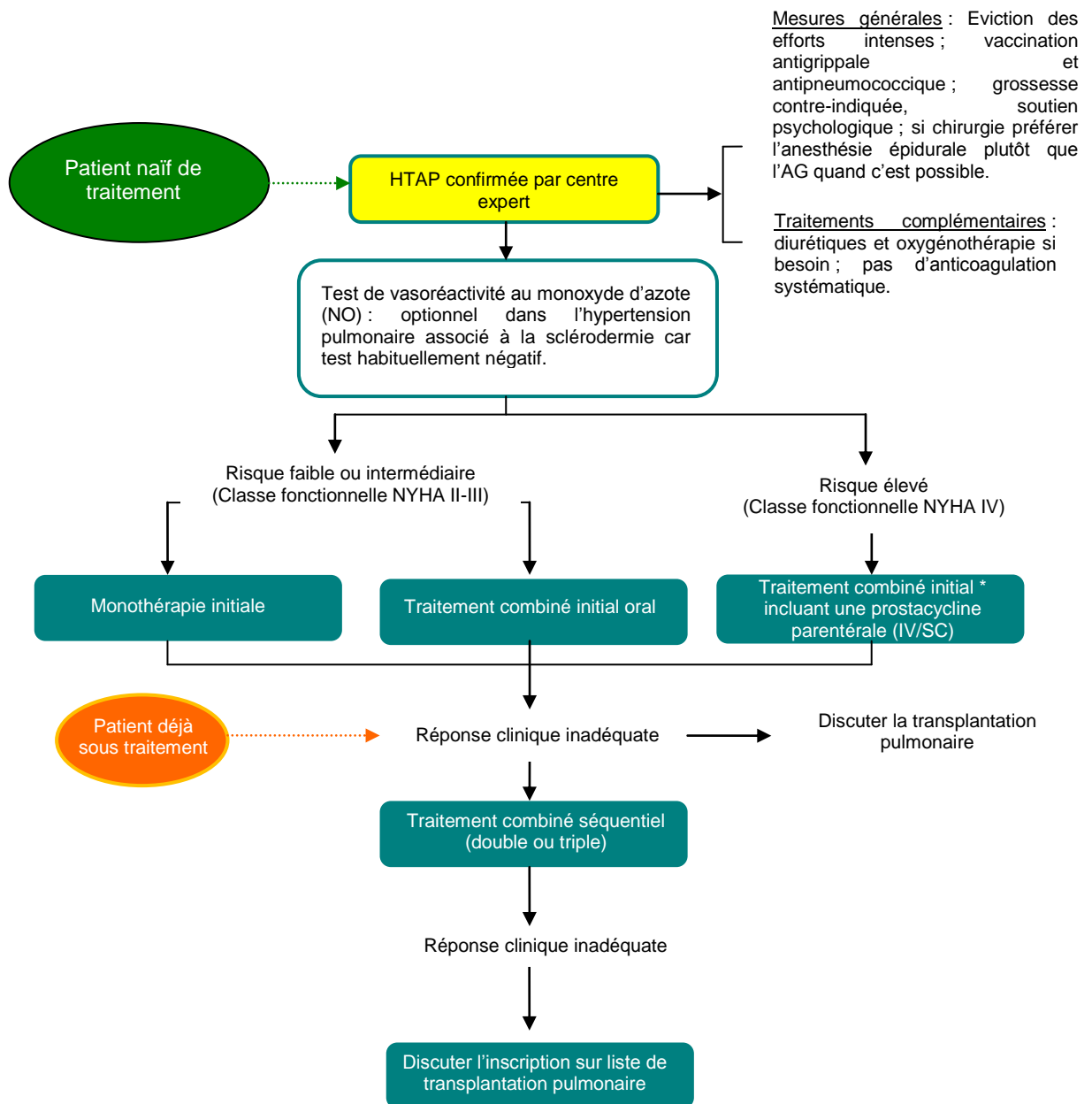
Transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire

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 ou un centre de compétences (Voir Annexe 8).

Il existe des contre-indications à la transplantation pulmonaire spécifiques de la ScS (Voir Annexe 5).

Pour plus d'informations sur la stratégie thérapeutique de l'HTAP, se référer au PNDS HTAP (<http://www.has-sante.fr>). Quel que soit le traitement de 1^{ère} ligne choisi (monothérapie ou traitement combiné), les patients doivent être réévalués à 3 ou 4 mois. L'absence d'amélioration de la classe fonctionnelle, l'absence d'amélioration significative du test de marche de 6 mn, l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque droite 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. Un traitement combiné initial doit être discuté avec les centres de référence ou de compétences. Un cathétérisme cardiaque droit de contrôle est recommandé à 4-6 mois. L'absence d'amélioration doit amener à rapidement discuter une bi- ou une tri-thérapie orale ou l'utilisation de prostacycline ou d'analogues par voie injectable.

Lorsque le diagnostic d'hypertension pulmonaire de groupe 1 a été établi (HTAP), la prise en charge thérapeutique repose sur l'algorithme suivant :



* Le traitement combiné initial correspond à la combinaison d'un antagoniste de l'endothéline et d'un inhibiteur de la phosphodiésterase V.

HTA : hypertension artérielle pulmonaire ; NYHA : New York Heart Association ; IV : intraveineux ; SC : sous-cutané

5.5.7 Traitement des atteintes cardiaques

Toutes les tuniques cardiaques peuvent être atteintes, endocarde, myocarde et péricarde, possiblement responsables de troubles du rythme auriculaire et/ou ventriculaire, de troubles de la conduction, d'ischémie myocardique, d'épanchement péricardique et d'insuffisance cardiaque.

Il convient de rajouter l'existence possible d'une hypertension pulmonaire (HTP) secondaire à cette cardiopathie gauche (HTP post-capillaire, du groupe 2). Cette forme d'HTP peut coexister avec une HTP d'autre mécanisme chez un même malade (voir formes d'HTP dans la ScS). De plus, au cours de l'évolution de la ScS, certaines HTP peuvent changer de catégorie ou se combiner.

La prévalence de l'athérosclérose ne semble pas augmentée au cours de la ScS.

L'atteinte cardiaque est un élément de mauvais pronostic et sa prise en charge repose sur sa détection et sa prise en charge adéquate.

- **Péricardite**

En cas de péricardite symptomatique, un traitement par AINS (prudence en cas d'atteinte digestive haute) / colchicine peut être proposé en première intention. Les exceptionnelles tamponnades peuvent justifier de fortes doses de corticoïdes en association à un drainage péricardique.

- **Prise en charge thérapeutique des troubles du rythme et de la conduction**

Les troubles du rythme cardiaque doivent être traités par les anti-arythmiques habituels avec les précautions d'usage (pas d'anti-arythmiques de classe 1 en cas de cardiopathie ischémique et/ou de dysfonction ventriculaire gauche, vérification de l'absence d'allongement du QT...). 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 digitale, en privilégiant les cardiosélectifs. Les bêtabloquants et l'amiodarone peuvent favoriser la survenue d'une fibrose pulmonaire.

Le traitement anticoagulant est nécessaire en cas de trouble du rythme supra-ventriculaire sauf si le CHA₂DS₂-VASc = 0 (<http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/scores/score-CHA2DS2-VASc%20.pdf>). Si le score est à 1, un traitement anti-coagulant oral par un AVK (INR 2-3) ou un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) ou un inhibiteur du Facteur Xa oral (rivaroxaban, apixaban) doit être envisagé, en se basant sur une évaluation du risque hémorragique et les préférences du patient.

Un avis spécialisé est nécessaire afin de définir s'il y a indication à la mise en place d'un défibrillateur.

- **Atteinte myocardique**

Le Tableau 7 résume les principales manifestations cardiaques qui peuvent survenir au cours de la ScS et leurs principes de prise en charge. Un traitement inhibiteur calcique peut

être proposé qui permettra d'améliorer la perfusion et la réserve coronaire. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IEC) peuvent les remplacer en cas d'intolérance ou être ajoutés notamment lorsqu'il existe une dysfonction ventriculaire patente. Dans les dysfonctions avancées, le traitement classique de l'insuffisance cardiaque systolique doit être proposé en l'absence de contre-indication (IEC ou antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II) et bêtabloquants aux doses maximales tolérables, antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes, diurétiques à doses minimales pour contrôler la congestion, ivabradine en cas de tachycardie sinusale > 70/min, digoxine éventuellement). Dans les formes évoluées (fraction d'éjection du ventricule gauche $\leq 35\%$), il faudra discuter l'intérêt du défibrillateur, du resynchronisateur (en cas de bloc de branche gauche large) ou le remplacement des IEC/ARA II par du LCZ696. Pour l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, la thérapeutique est symptomatique, basée essentiellement sur les diurétiques. Les très rares myocardites peuvent justifier l'utilisation d'immunosuppresseurs mais aucune recommandation précise n'existe dans ce domaine (simple avis d'experts).

Le groupe de travail recommande la mise sous immunosuppresseur en cas d'atteinte cardiaque symptomatique avec aspect de myocardite confirmée par IRM.

Tableau 7. Causes possibles de symptômes cardiaques avec une suggestion d'explorations complémentaires et d'une prise en charge thérapeutique.

Type d'atteinte/Symptôme	Ordre de prévalence	Examens à discuter au cas par cas	Propositions de traitement à discuter au cas par cas
Atteinte microcirculatoire coronaire	> 60 %	ECG Troponine Scintigraphie myocardique* IRM cardiaque	Inhibiteur calcique IEC/ARA II Contrôle des facteurs de risque
Atteinte macrocirculatoire coronaire	<10%	ECG Troponine Scintigraphie myocardique* IRM Cardiaque de stress Echocardiographie de stress Coroscanner Coronarographie	Contrôle des facteurs de risque Traitement selon les recommandations Revascularisation
Insuffisance cardiaque systolique Si FEVG ≤ 40%	5%	ECG Echocardiographie Peptides natriurétiques Troponine IRM myocardique	Selon les recommandations : IEC ou ARA II (sacubitril, valsartan en 2eme ligne) / Bêtabloquant cardiosélectif à discuter selon PID et Raynaud/Ulcères digitaux Antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes Défibrillateur...
Insuffisance cardiaque à FEVG préservée	30-35%	ECG Echocardiographie	Diurétiques

		Peptides natriurétiques Troponine IRM cardiaque	
Dysfonction VD isolée	38%	ECG Echocardiographie Peptides natriurétiques Troponine IRM cardiaque Cathétérisme cardiaque droit	Diurétiques
Epanchement péricardique	Fréquent	Echocardiographie IRM cardiaque	Surveillance le plus souvent Colchicine +++
Constriction	Rare	Echocardiographie IRM cardiaque Cathétérisme cardiaque droit	Diurétiques, diminution des doses si médicaments bradycardisants Péricardectomie ?
Hypertension pulmonaire Précapillaire	<15 %	ECG Echocardiographie (VIT) Peptides natriurétiques Troponine Cathétérisme cardiaque droit	Traitement spécifique de l'HTAP si groupe 1 Traitement de la PID si groupe 3
Hypertension artérielle pulmonaire Avec composante veino-occlusive	Rare	Cathétérisme cardiaque droit Scanner thoracique	Diurétiques Traitement spécifique de l'HTAP
Hypertension pulmonaire Post-capillaire	<12%	ECG Echocardiographie Peptides natriurétiques	Traitement de l'insuffisance cardiaque

		Troponine IRM cardiaque Cathétérisme cardiaque droit	
Tachycardie Supra-ventriculaire	15%	ECG Holter ECG	Traitement anti arythmique selon les recommandations Traitement anticoagulant
Tachycardie Ventriculaire	Rare	ECG Holter ECG Echocardiographie Recherche d'ischémie myocardique	Traitement anti arythmique selon les recommandations Défibrillateur Traitement de l'ischémie
Bradycardie et troubles de la conduction	Rare	ECG Holter	Arrêt des bradycardisants Stimulateur

* l'IRM myocardique est encore en cours d'évaluation pour ce qui concerne l'étude de la microcirculation ; la scintigraphie myocardique est aujourd'hui encore plus adaptée.

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ARA II : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; PID : pneumopathie infiltrante diffuse ; VIT : vitesse de l'insuffisance tricuspide

5.5.8 Traitement de la crise rénale sclérodermique

- **Traitement préventif**

L'administration prophylactique d'IEC n'a pas démontré à ce jour son efficacité pour prévenir la survenue d'une CRS. En revanche, un traitement par prednisone à une dose > 15 mg/j dans les trois mois précédents semble favoriser la survenue d'une CRS (tableau 2).

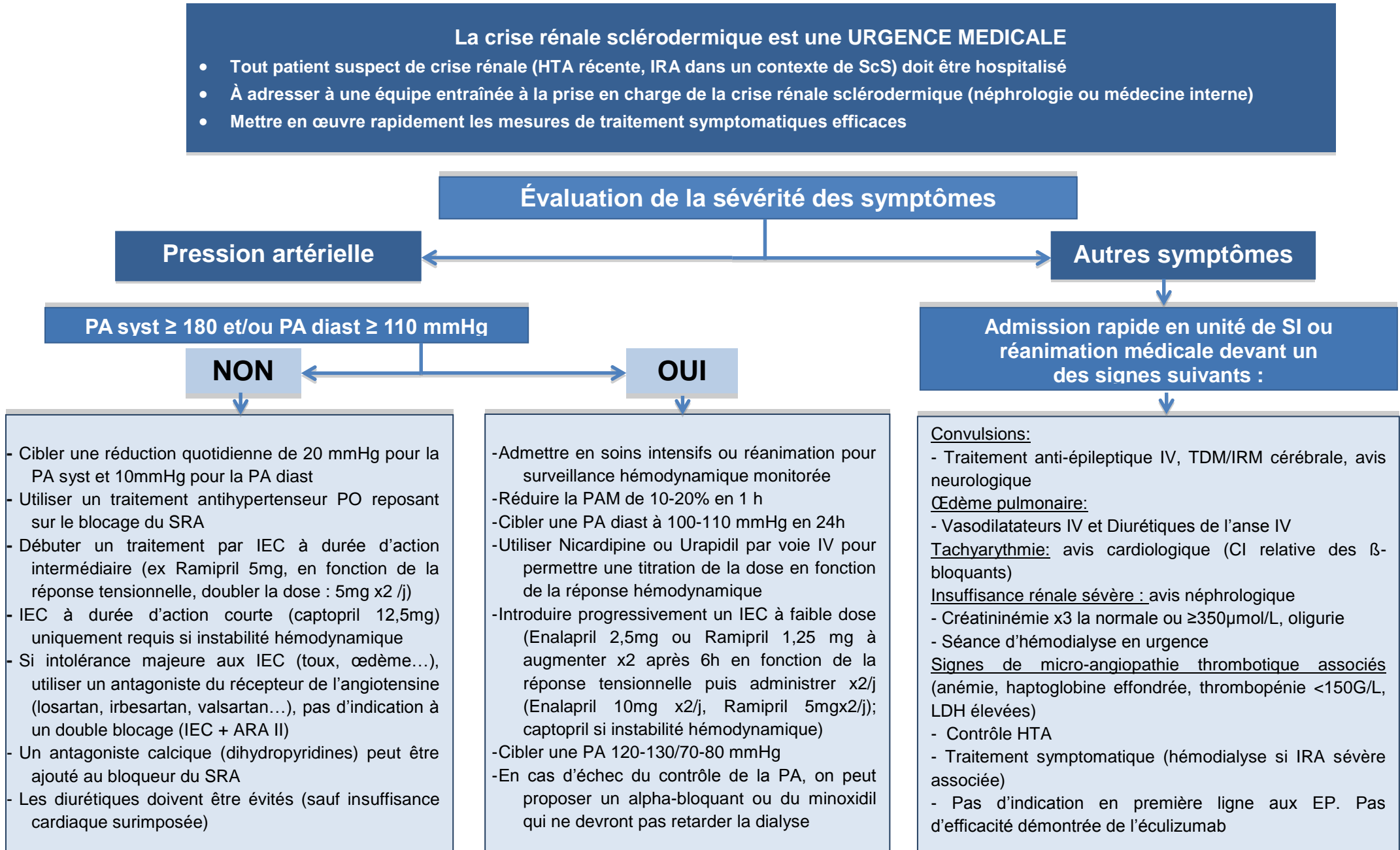
Dans ce contexte, la prescription de corticoïdes doit toujours faire l'objet d'un avis spécialisé.

Les patients à risque devront recevoir une éducation thérapeutique et effectuer une surveillance régulière de la pression artérielle par une auto-mesure de la pression artérielle selon la règle des 3.

- **Traitement curatif**

L'enjeu principal est le contrôle précoce de la pression artérielle avec un objectif ≤ 130 -120 mmHg pour la pression artérielle systolique et < 80-70 mmHg pour la pression artérielle diastolique dans les 72h suivant l'instauration du traitement. Un schéma thérapeutique type est proposé (Figure 4). Actuellement, il n'y a pas d'indication démontrée aux échanges plasmatiques ou à l'éculizumab en première ligne, ni aux immunosuppresseurs. La corticothérapie est contre-indiquée.

Figure 4: Prise en charge de la crise rénale sclérodermique



PA : pression artérielle ; PO : per-os ; SRA : système rénine-angiotensine ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ARA II : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II ; PAM : pression artérielle moyenne ; IV : intraveineux ; TDM : tomodynamométrie ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; CI : contre-indication ; IV : intraveineux ; HTA : hypertension artérielle ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; EP : échange plasmatique ; LDH : lactate déshydrogénase

a) Traitement anti-hypertenseur

Une proposition de prise en charge en fonction de la sévérité des symptômes est résumée dans la figure 4.

- IEC : seule classe thérapeutique à avoir démontré une efficacité et à avoir modifié le pronostic de la CRS. Cette démonstration repose sur des études de suivi de cohortes. En l'absence d'instabilité hémodynamique, nous recommandons l'utilisation d'un IEC de demi-vie intermédiaire type énalapril ou ramipril à doses progressives. Le captopril (IEC de courte durée d'action) n'est utilisé qu'en cas d'instabilité hémodynamique. L'augmentation classique de la créatininémie sous IEC (baisse de la pression de perfusion rénale) ne doit pas faire diminuer leur posologie.
- La nicardipine (Loxen®) ou l'urapidil (Eupressyl®), peuvent être utilisés précocement si la pression artérielle n'est pas contrôlée par les IEC seuls ou d'emblée en cas « d'HTA maligne » afin de titrer la posologie et de permettre une baisse contrôlée de la pression artérielle en préservant la circulation cérébrale. L'utilisation d'iloprost est préconisée par certains auteurs mais non validée (utilisation **hors AMM**). L'utilisation du bosentan ne peut actuellement être préconisée en l'absence d'études cliniques démontrant son efficacité.
- Un remplissage vasculaire doit être envisagé chez les patients ne présentant pas d'insuffisance cardiaque mais ayant un tableau d'HTA maligne et des signes d'hémoconcentration.

b) Epuration extra-rénale

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

c) Traitement des formes normotensives

- Dans ces formes, la PA systolique peut rester « anormalement élevée » (130-150 mmHg) et le recours aux IEC à faibles doses initialement est recommandé.
- Le recours à un IEC à demi-vie moyenne à faible dose doit être envisagé (type Ramipril 1,25mg x2/j) en titrant progressivement l'augmentation (jusqu'à 5 mg x2/j) sous contrôle de la tolérance hémodynamique (cibles de PA systoliques maintenues idéalement entre 110 et 120 mmHg).
- La PA systolique doit être maintenue ≥ 100 -110 mmHg pour éviter la constitution de lésions de nécrose tubulaire post-ischémiques (et ce d'autant que le sujet est âgé).
- En cas de baisse trop importante de la PA systolique (<100 mmHg), la prise suivante ne doit pas être administrée et la posologie diminuée lors de la reprise. L'administration de soluté salé isotonique peut être également envisagée pour restaurer une PA systolique à un niveau acceptable (>110mmHg).

- Un monitoring de la PA pendant cette phase d'adaptation est recommandé.

d) Evolution en dialyse et transplantation

- Un sevrage de la dialyse peut être observé dans les deux premières années suivant la survenue d'une CRS chez des malades maintenus sous IEC.
- Dès lors, il est communément admis de ne transplanter les patients sclérodermiques que passé ce délai de deux ans. À 5 ans, la survie des patients est de 82% et celle des greffons de 93 % (après censure des décès).

5.5.9 Traitement des atteintes digestives

• Œsophagites et troubles moteurs œsophagiens

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

- Les mesures hygiéno-diététiques à savoir la prise de repas fractionnés, la réduction voire l'arrêt de la consommation de tabac, alcool, thé, café et chocolat. Une consultation auprès de l'équipe de nutrition ou auprès d'un(e) diététicien(ne) est recommandée. Les séances d'ETP constituent un bon complément dans la gestion par le patient de ses troubles digestifs.
- Les règles posturales, à savoir la surélévation de la tête du lit, et l'évitement du décubitus durant les 3 heures suivant les repas.
- Les anti-sécrétoires : inhibiteurs de la pompe à protons à double voire quadruple dose.
- Les prokinétiques : métoclopramide et dompéridone sont à discuter, mais avec prudence et à posologie minimale, en surveillant de près les risques d'effets indésirables de ces traitements (risque d'allongement du QT pour la dompéridone). Dans tous les cas, ils devront être pris au moins trente minutes avant le repas. Pour la dompéridone, en 2014, à la suite de recommandations européennes visant à minimiser les risques cardiaques, l'ANSM a informé les professionnels de santé afin qu'ils prescrivent à la dose efficace la plus faible possible et pour une durée de traitement la plus courte possible, ne devant pas dépasser généralement une semaine. Certains patients en tirent cependant bénéfice sur le long cours.
- La prise en charge de la gastroparésie (voir infra) 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 anti-reflux, qui n'a pas d'efficacité démontrée.

• Gastroparésie (douleurs abdominales et vomissements retardés)

La prise en charge diététique est toujours nécessaire (fragmentation des repas, alimentation mixée). Les régimes à faible teneur en résidus et la supplémentation en vitamines ont été recommandés sur des bases empiriques.

Les prokinétiques de l'estomac accélèrent la vidange gastrique mais peuvent avoir un effet négatif sur la motilité de l'intestin grêle lorsqu'ils sont prescrits à dose trop élevée. Un

traitement par érythromycine est ainsi préconisé à la posologie quotidienne ne devant pas dépasser 125 à 250 mg x 2/j. L'utilisation concomitante d'érythromycine et de colchicine est déconseillée compte tenu du risque de potentialisation des effets secondaires de la colchicine.

En cas d'échec de l'érythromycine, il est possible de tenter l'acide clavulanique contenu dans l'amoxicilline/acide clavulanique qui est prokinétique pour l'estomac.

Le traitement prokinétique par métoclopramide ou métopimazine sous forme buvable peut être proposé en l'absence de contre-indication neurologique et/ou électrocardiographique.

La gastroparésie peut entraîner un état de dénutrition sévère nécessitant une alimentation entérale (jéjunale) prolongée.

- **Estomac pastèque**

Le traitement médical de l'estomac pastèque fait appel aux inhibiteurs de la pompe à protons. 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.

Une surveillance endoscopique doit être effectuée tous les 3 ans.

- **Atteintes intestinales**

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

En cas d'occlusion aiguë, le traitement de première intention consiste à réhydrater le patient, à établir une analgésie (en évitant de préférence les opioïdes qui tendent à exacerber la dysmotilité intestinale) et à soulager l'intestin grêle par une aspiration nasogastrique. La prise en charge nutritionnelle ne doit pas être retardée.

Les agents prokinétiques intestinaux peuvent être utilisés.

Le métoclopramide et la dompéridone ont souvent peu d'efficacité. L'action de l'érythromycine sur la motricité du grêle est moins bien connue.

La néostigmine intraveineuse peut être utilisée en cas d'épisode aigu, mais les effets indésirables cardiaques et cholinomimétiques limitent son utilisation chez ces patients fragiles.

Les analogues de la somatostatine, et principalement de l'octréotide peuvent être proposés (**utilisation hors AMM**). La dose initiale est de 50 µg deux fois par jour, et peut être augmentée jusqu'à un maximum de 100 µg deux fois par jour par jour selon la réponse au traitement. Au-delà de cette posologie, l'octréotide peut avoir un effet antisécrétoire qui peut être délétère. Une combinaison de l'érythromycine orale à faible dose et de l'octréotide sous-cutanée est possible. L'octréotide à longue durée de vie pourrait être une alternative mieux tolérée à la combinaison érythromycine - octréotide sous-cutanée quotidienne pour la prévention de la rechute. En cas de tachyphylaxie (nécessité d'augmenter progressivement la dose de médicament pour obtenir un effet quantitativement aussi important qu'à son introduction), il faut faire un "wash out" de 3 à 4 semaines pour lui restituer son efficacité.

Le prucalopride pourrait également être associé mais ce traitement n'est actuellement pas remboursé.

f) Syndrome de malabsorption par colonisation bactérienne chronique du grêle

Cette colonisation peut être confirmée par la réalisation d'un test respiratoire au glucose avant instauration du traitement.

Le traitement fait appel à une antibiothérapie orale exclusive séquentielle mensuelle avec alternance de traitements différents voire de périodes sans traitement. L'alternance des molécules d'antibiotiques est proposée afin d'éviter l'émergence d'une flore bactérienne intestinale multirésistante. Les durées sont de 10 à 14 jours par mois et une alternance de trois molécules antibiotiques de familles différentes est habituellement proposée. Les antibiotiques habituellement utilisés sont l'amoxicilline (500 mgx3/j), la noroxine (400 mg x 2/j) (ou la ciprofloxacine (250 mgx2/j) ou autres quinolones, la doxycycline (100mg/j) (et autres tétracyclines), le métronidazole (250 mgx3/j), la gentamicine (80mg/j) ou la néomycine (500mgx4/j), le sulfaméthoxazole 800mg – triméthoprime 160mg (1cp 2 fois par jour).

g) Atteinte colique

Le traitement de la constipation repose sur les mesures hygiéno-diététiques (alimentation équilibrée en fibres et en mucilages, hydratation satisfaisante, activités physiques régulières), les laxatifs et les lavements évacuateurs. L'avis de l'équipe de nutrition et/ou d'une diététicienne est recommandé dans les formes sévères.

Des médicaments prokinétiques peuvent être associés pour améliorer la motilité du côlon (et dans une moindre mesure les symptômes) : le métoclopramide 20-30 mg par jour, la dompéridone (la dose quotidienne maximale est actuellement de 30 mg par jour en 3 prises) et le prucalopride en une prise quotidienne (2 mg avant 65 ans, et 1 mg au-delà). Leur utilisation doit être limitée dans le temps.

h) Prolapsus rectal et incontinence fécale

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 chronique; il peut ensuite être fait appel à la rééducation par technique de biofeedback.

Le traitement du prolapsus rectal est chirurgical.

Dans les formes très invalidantes au quotidien, la stomie peut se discuter.

i) Dénutrition

La dénutrition est de cause multifactorielle. L'apport alimentaire oral est souvent réduit en raison des symptômes persistants à type de nausées, vomissements, reflux et satiété précoce causés par la dysmotilité intestinale. La pullulation peut provoquer une mauvaise digestion et une mauvaise absorption de nutriments spécifiques. De plus, des facteurs extra-intestinaux de la malnutrition sont souvent présents : un régime à faible teneur en résidus avec diminution de l'apport minéral et vitaminique, souvent du fait des facteurs mécaniques et de la douleur provoquée par l'ingestion de résidus (fruits et légumes) ; une faible ingestion de nutriments du fait des troubles moteurs œsophagiens. En outre, les problèmes bucco-faciaux (microstomie, limitation d'ouverture buccale, douleur masticatoire, syndrome sec...) et les contractures des doigts peuvent rendre la préparation et la consommation de repas difficiles. Le syndrome anxio-dépressif fréquent et les effets indésirables de certains traitements concomitants (tels que les antagonistes des canaux calciques, les dérivés de la prostaglandine, les inhibiteurs de l'immunité et les opioïdes) peuvent réduire l'appétit.

La prise en charge de la dénutrition dépend de son mécanisme.

Si une pullulation est confirmée, celle-ci sera à traiter et des traitements prokinétiques mis en place pour améliorer les ingesta et l'absorption des nutriments. Si le patient reste dénutri ou symptomatique malgré les traitements médicamenteux, une nutrition entérale, soit par voie nasale temporaire, soit par gastrostomie est à discuter avec une équipe de gastroentérologues/spécialistes de nutrition expérimentée. En cas de gastroparésie sévère, l'alimentation entérale sera de préférence jéjunale plutôt que gastrique. Si l'alimentation entérale n'est pas réalisable ou inefficace, une nutrition parentérale devra être privilégiée. Dans tous les cas, prévoir une consultation auprès d'un médecin nutritionniste ou un(e) diététicien(ne) spécialisés dans la ScS.

- **Atteintes oro-faciale**

La prise en charge des manifestations orales est pluridisciplinaire, thérapeutique mais surtout préventive, notamment concernant la prévention bucco-dentaire des maladies carieuses et parodontales. Pour cela, il faut :

- Sensibiliser le patient à l'hygiène bucco-dentaire, en enseignant des méthodes de brossage adaptées pour prévenir l'apparition de lésions carieuses et parodontales (gingivite, parodontite, hyperplasie gingivale...), en prenant en compte les difficultés rencontrées par le patient. Après un premier bilan bucco-dentaire au diagnostic (associant examen clinique et radiologique), un suivi bi-annuel du même type est recommandé, afin de détecter précocement toute anomalie.
- Les séances de soins bucco-dentaires doivent se situer en début de journée et doivent être de courte durée.
- L'hyposialie doit être prise en charge par la prescription de substituts et stimulateurs salivaires (chlorhydrate de pilocarpine si syndrome de Sjögren associé) afin de diminuer le risque parodontal et carieux. Des bains de bouche à usage quotidien au bicarbonate doivent être également proposés. Une fluoration systématique par gouttières porte-fluor ou par application de vernis fluorés doit être discutée.
- En cas d'ulcération buccale, l'application d'antiseptiques et d'anesthésiques topiques (ex : chlorhexidine et lidocaïne 2%) peut être envisagée en évitant la prise de produits anesthésiants avant les repas pour limiter les risques de survenue de fausses routes.
- La microstomie est une des limites à la réalisation des soins et peut limiter la réalisation d'empreintes en vue d'une réhabilitation prothétique. Des séances de kinésithérapie oro-faciale doivent être proposées pour diminuer la limitation d'ouverture buccale progressive. La technique d'empreintes dites « fractionnées » pourra dans certains cas être utilisée. De plus, la base des prothèses pourra être réalisée en résine « molle » afin de limiter l'inconfort dû aux prothèses en matériau rigide dans le contexte (ulcérations, douleurs...).
- La pose d'implant dentaire est patient-dépendant. Le praticien doit évaluer : d'une part l'état d'immunodépression du patient notamment en lien avec les thérapeutiques, mais également la capacité du patient à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire pour ne pas compromettre la viabilité de l'implant. La pose d'implants postérieurs est le plus souvent possible, sous réserve d'une ouverture buccale suffisante.

Tableau 8 : Atteintes oro-faciales de la ScS et prise en charge buccodentaire adaptée.

Manifestations	Traitements
Atteintes bucco-dentaires	<p>Prévention :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bilan pré-thérapeutique - Enseignement spécifique à l'hygiène bucco-dentaire - Dépistage biennuel : évaluation carieuse et parodontale, contrôle des muqueuses et des os des mâchoires - Prise en charge de l'hyposialie
	<p>Spécificités de soins :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Séance de kinésithérapie d'ouverture buccale le matin et de courte durée - Risque infectieux à prendre en compte en cas de geste invasif - Indication implantaire patient dépendant-spécificité de prise en charge prothétique

5.5.10 Traitements de fond

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

5.5.10.1 Traitements immunosuppresseurs

- **Corticoïdes**

La prednisone peut être utilisée dans les formes diffuses d'évolution récente et rapidement progressives, en particulier dans les formes œdémateuses sans dépasser la dose de 10 à 15 mg/j. Cependant, son efficacité n'a pas été démontrée (**utilisation hors AMM**).

- **Méthotrexate**

Deux études de faible effectif ont mis en évidence un bénéfice modéré du méthotrexate (MTX) sur l'atteinte cutanée. Une analyse du dernier essai contre placebo en utilisant une méthode bayésienne a suggéré que la probabilité que le MTX améliore le mRSS modifié était de 94%. Les recommandations EUSTAR sont en faveur de l'utilisation du MTX dans les formes diffuses récentes de ScS. Le groupe de travail inclut le MTX dans les options thérapeutiques possibles des formes diffuses de ScS. La dose recommandée ne doit pas dépasser 0,3 mg/kg par semaine par voie orale ou par voie sous-cutanée. Il n'y a pas de durée de traitement établi mais en cas d'amélioration clinique, le groupe de travail

recommande une durée de traitement d'au moins 2 ans.

- **Ciclosporine A**

Plusieurs études ouvertes ont mis en évidence une amélioration du score cutané sous ciclosporine A au cours de la ScS. Cependant, ce traitement peut entraîner une crise rénale aiguë et le groupe de travail ne recommande pas sa prescription.

- **Cyclophosphamide**

Il n'y a pas d'étude disponible évaluant l'efficacité du cyclophosphamide comme traitement de fond au cours de la ScS. En revanche, on dispose d'études ayant évalué cette molécule contre placebo dans la PID. Dans l'étude SLS-I, sous cyclophosphamide oral, on notait une diminution de 3,6 points du score de Rodnan, ce qui était significatif après 12 mois d'évaluation. Cet effet disparaissait 1 an après l'arrêt du cyclophosphamide. Dans une étude observationnelle européenne du traitement des formes diffuses récente de ScS, l'utilisation du cyclophosphamide était associée à une diminution de 3,3 points du score de Rodnan à 12 mois, ce qui ne différait pas de manière significative de la diminution observée chez les patients non traités par immunosuppresseurs. En l'absence d'autres données disponibles, le groupe de travail ne recommande pas le cyclophosphamide en traitement de fond de la ScS. Le cyclophosphamide dans la PID peut s'administrer sous forme de bolus mensuels IV à la dose de 0,7 g/m² sans dépasser 1,2 g par bolus, à adapter à la fonction rénale et au nadir des neutrophiles, pendant 6 à 12 mois (**utilisation hors AMM**).

- **Azathioprine**

Très peu de données sont disponibles dans la littérature concernant l'utilisation de l'azathioprine dans le traitement de la ScS. De ce fait, le groupe de travail ne recommande pas cette molécule en traitement de fond de la ScS mais elle peut être proposée en relai du cyclophosphamide pour le traitement de la PID à la dose de 2 à 3 mg/kg. Elle est utilisable en cas de grossesse en relais des autres immunosuppresseurs qui sont tératogènes.

- **Mycophénolate Mofetil**

Il n'y a pas d'étude directe de l'utilisation du MMF comme traitement de fond de la ScS mais on dispose d'études observationnelles et également des études contrôlées dans l'atteinte pulmonaire. Dans l'étude SLS-II, l'utilisation de MMF était associée à une diminution de 4,9 points de score de Rodnan modifié vs 5,3 pour le cyclophosphamide à 24 mois. Les résultats n'étaient significatifs que dans les formes diffuses de ScS. L'analyse de SLS-II en comparant au groupe placebo de SLS-I suggère que l'utilisation de MMF est associée à une amélioration du score de Rodnan modifié, par rapport au groupe placebo, à 24 mois. Ce résultat est cohérent avec plusieurs études observationnelles et revues de la littérature qui suggèrent un effet du MMF dans l'atteinte cutanée des formes diffuses de ScS. À la vue de ces données, le groupe de travail considère que le MMF est un traitement de fond envisageable dans les formes cutanées diffuses de ScS avec ou sans atteinte pulmonaire. La dose recommandée de MMF est de 2 à 3 g/jour en traitement d'attaque pour la PID (**utilisation hors AMM**).

- **Intensification thérapeutique et autogreffe de cellules souches périphériques**

Les indications de la greffe de moelle dans la ScS sont validées à l'échelon Européen (EBMT et EULAR) et Nord-Américain (CIBMTR) au vu des résultats des 3 essais randomisés ASSIST, ASTIS et SCOT qui ont démontré avec un niveau de preuve grade 1 l'efficacité de la procédure à court, moyen et long terme avec une morbidité et une mortalité associée inférieure à l'évolution observée sous cyclophosphamide IV. A condition d'une sélection rigoureuse des patients avant greffe selon les recommandations internationales mises à jour en 2017 de l'EBMT, les modalités de la procédure d'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques doivent être discutées en RCP pour valider au cas par cas à la fois l'indication et l'absence de contre-indication de la greffe en accord avec les Bonnes Pratiques cliniques (BPC) de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) (Annexe 4).

- **Transplantation de cellules souches mésenchymateuses**

Cette thérapie cellulaire expérimentale est basée sur les propriétés anti-fibrosantes, trophiques, angiogéniques et immunosuppressives des cellules souches mésenchymateuses, qui peuvent notamment être d'origine hématopoïétique ou adipocytaire. Elle fait l'objet d'un essai de phase 1/2. Cette procédure n'est pas recommandée par le groupe de travail (utilisation hors AMM).

- **Injection de fraction vasculaire stromale**

La fraction vasculaire d'origine stromale d'origine adipocytaire correspond à l'ensemble des cellules contenues dans la vascularisation du tissu adipeux. Cela regroupe des progéniteurs endothéliaux, des péricytes, des progéniteurs multipotents mésenchymateux et des leucocytes. Il s'agit réglementairement d'un Médicament de Thérapie Innovante (MTI) dont l'intérêt est actuellement évalué dans un essai clinique de phase II dans la prise en charge du handicap de la main des patients atteints de ScS. Cette procédure n'est pas actuellement recommandée par le groupe de travail.

5.5.10.2 Traitements anti-fibrosants

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.

Aucun traitement anti-fibrosant ne dispose en 2017 d'une AMM dans la ScS.

Plusieurs médicaments anti-fibrosants sont en cours de développement dans la ScS et ne sont donc pas pour l'instant recommandés par le groupe de travail (pour ceux déjà disponibles sur le marché avec une autre indication)

5.5.10.3 Biomédicaments

Les traitements biologiques ciblés sont généralement des Ac monoclonaux permettant de cibler une cellule clé de l'immunité/inflammation (lymphocyte T, lymphocyte B) ou une cytokine (ex : IL-6). Ils ont une autorisation d'utilisation dans d'autres maladies autoimmunes comme la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus systémique. Ces molécules sont en cours de développement dans la ScS, n'ont pas d'autorisation spécifique dans cette maladie et ne

sont donc pas recommandés par le groupe de travail.

Tocilizumab : le tocilizumab est un Ac monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-6. Un essai récent de phase 2 portant sur 87 patients ayant une ScS diffuse récente a montré un effet favorable mais non significatif du tocilizumab par rapport au placebo sur le score de Rodnan modifié aux semaines 24 et 48. Les données de tolérance étaient satisfaisantes. Ces résultats préliminaires ont conduit à la mise en place d'un essai de phase 3 de plus grande ampleur dont les résultats sont en attente.

Abatacept : l'abatacept est une protéine de fusion composée du domaine extracellulaire de l'antigène-4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) lié à une partie modifiée d'immunoglobuline humaine G1 (IgG1). Un essai randomisé sur un nombre limité de patients a montré un effet positif de l'abatacept sur le score cutané sans signal de mauvaise tolérance. Une étude observationnelle du groupe EUSTAR suggère également une efficacité de l'abatacept dans les formes réfractaires de polyarthrite. Un essai de phase 2 est actuellement en cours dans la ScS cutanée diffuse.

Rituximab : le rituximab est un Ac monoclonal anti-CD20, conduisant à une déplétion des lymphocytes B matures. Plusieurs essais ouverts ont suggéré un effet bénéfique de cette molécule sur l'atteinte cutanée et une stabilisation des volumes pulmonaires dans les ScS diffuses. Une étude observationnelle contrôlée du groupe EUSTAR tend à confirmer ces données préliminaires prometteuses sur l'atteinte cutanée et pulmonaire. L'ensemble de ces résultats suggère la nécessité d'une étude randomisée contre placebo.

Photochimiothérapie extra-corporelle : une étude prospective randomisée a montré que la photochimiothérapie extra-corporelle était plus efficace que la D-pénicillamine sur les lésions cutanées au cours de la ScS. Ces résultats sont cependant controversés. Le groupe de travail ne recommande pas la photochimiothérapie extra-corporelle au cours de la ScS.

5.6 Rééducation et réadaptation fonctionnelles

- **Objectifs généraux et spécifiques**

La rééducation et la réadaptation fonctionnelles font partie du traitement médical des patients atteints de ScS et doivent être prescrites le plus tôt possible. Leur objectif général est de permettre au patient de maintenir ou d'accroître au quotidien ses niveaux d'activité et de participation familiale, sociale, professionnelle, de loisirs.

Les objectifs spécifiques de la rééducation fonctionnelle sont de prévenir ou de réduire les déficiences fréquemment rencontrées au cours de la ScS, en distinguant :

- Les déficiences spécifiques : cutanées, cardio-respiratoires, musculo-squelettiques et buccales ;
- Les déficiences non spécifiques : déconditionnement à l'effort, fatigue, anxiété et dépression.

Associée à la réadaptation fonctionnelle, la rééducation a aussi pour objectif de prévenir et de réduire le handicap et de favoriser le maintien ou la réinsertion des patients atteints de ScS dans les sphères familiales, sociales, professionnelles et de loisirs.

Enfin, l'ensemble de la prise en charge en rééducation et en réadaptation fonctionnelles doit permettre au patient de mieux connaître sa maladie et de s'impliquer activement dans son traitement.

- **Moyens**

La rééducation et la réadaptation fonctionnelles impliquent une prise en charge multidisciplinaire, faisant appel aux compétences de différents professionnels : médecins, masseur-kinésithérapeutes, ergothérapeutes, podologues, orthoprothésistes, diététiciens, assistants sociaux, psychologues et enseignants en activité physique adaptée.

Les programmes de rééducation et de réadaptation fonctionnelles sont délivrés dans un premier temps, de manière supervisée au cours de sessions réalisées sous la supervision d'un professionnel, puis de manière non supervisée au cours de sessions réalisées par le patient au domicile.

Les programmes doivent être personnalisés en fonction des résultats du bilan initial puis de l'évolution au cours de la prise en charge. Afin d'améliorer l'adhésion du patient à la rééducation et à la réadaptation fonctionnelles, l'élaboration des programmes doit tenir compte de son environnement et de ses préférences. A terme, des programmes à support numérique, actuellement testés dans des études randomisées, pourraient être mis à disposition des patients.

On peut distinguer :

Les moyens de rééducation

- Massage et mobilisation cutanée : palper-rouler sur les zones cutanées les plus scléreuses afin d'assouplir la peau ;
- Mobilisations articulaires : mobilisations passives et actives, automobilisations, postures et autopostures afin de préserver la mobilité articulaire et de prévenir l'apparition des rétractions musculo-tendineuses ;
- Renforcement musculaire : muscles mobilisant les articulations enraidies, afin d'entretenir le gain d'amplitude obtenu par les techniques de mobilisation passive, et muscles antigravitaires afin de faciliter les transferts ;
- Travail fonctionnel : transferts, marche, activités de la vie quotidienne ;
- Orthèses pour les mains : orthèses de repos qui visent à prévenir les déformations et sont portées de préférence la nuit, et orthèses dynamiques (d'enroulement et d'extension) qui visent à corriger les déformations et à entretenir ou à gagner de la mobilité et sont portées de préférence de manière fractionnée, 2 à 3 fois par jour pendant 15 minutes environ, afin de posturer les doigts en flexion et en extension. En cas d'ulcérations cutanées sur la face dorsale des doigts ou de calcinose à la face palmaire, des orthoplasties (coussinets en mousse) peuvent être utilisés afin d'améliorer la tolérance de l'orthèse ;
- Orthèses plantaires : elles visent à améliorer le confort de marche. Les semelles sont réalisées en matériau souple et comportent des éléments de décharge des points douloureux. Les orthoplasties (posturales et/ou protectrices) visent à lutter contre les rétractions cutanées.

Les moyens de réadaptation

- Entraînement aérobie ;
- Activité physique adaptée ;
- Aides techniques adaptées : manches grossis en mousse, systèmes facilitant l'ouverture des bouteilles, bocaux et boîtes de conserve ;
- Aménagements du domicile : adaptation des poignées, surélévation du lit et des chaises, installation d'ouvre-volets électriques ;
- Éducation : elle vise à aider le patient à mieux gérer sa maladie en développant ses compétences d'adaptation et d'auto-soins.

Les moyens de réinsertion

- Assistance sociale : l'assistant social réalise l'évaluation et l'accompagnement socio-professionnels du patient, afin de l'orienter vers les moyens et les organismes les plus adaptés à la réalisation de son projet de vie.

6. Suivi

6.1 Objectifs

- Préciser l'activité et la sévérité de la maladie ;
- Dépister des atteintes viscérales infra-cliniques ;
- Évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements ;
- Rechercher une éventuelle comorbidité ;
- Sevrage tabagique si tabagisme actif ou passif.

6.2 Professionnels impliqués

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

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

6.3 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).

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 :

- En cas de ScS cutanée diffuse diagnostiquée depuis moins de 3 ans, une surveillance clinique trimestrielle est indiquée.
- En cas de ScS cutanée limitée en l'absence d'atteinte viscérale, une surveillance clinique semestrielle est indiquée.
- En cas de forme avec Ac anti-ARN polymérase III et tout particulièrement chez les patients âgés d'au moins 60 ans avec forme cutanée diffuse et évoluant depuis moins de 3 à 5 ans, l'examen clinique devra s'attacher à rechercher des signes évocateurs de cancer gynécologique ou solide et cela au moins lors de la première année suivant le diagnostic.
- En cas de ScS cutanée diffuse diagnostiquée depuis moins de 3 ans ou en cas de facteur de risque de crise rénale sclérodermique (forme œdémateuse initiale, prise de corticoïdes, antécédent de péricardite, positivité des Ac anti-ARN polymérase III), une surveillance de la tension artérielle par des méthodes d'auto-mesure est préconisée au début de la maladie afin de dépister la survenue d'une HTA qui devrait faire évoquer une possible crise rénale sclérodermique et devrait donc amener le patient à consulter un professionnel de santé pour envisager une confirmation de l'HTA et un bilan biologique (voir Chapitre 5.5.8).

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 ;
- la croissance staturale et l'évolution pubertaire chez l'enfant ;
- 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 para-cliniques

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 HAS, www.has-sante.fr/).

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

- NFS-plaquettes;
- réticulocytes, schizocytes, haptoglobine, LDH en cas de suspicion de crise rénale sclérodermique ;
- ionogramme sanguin, créatininémie, uricémie, CRP ;
- Albuminémie, bilan hépatique (ASAT, ALAT, γ GT, bilirubine totale et phosphatases alcalines) ;
- CPK ;
- bandelette urinaire (éventuellement ECBU et rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon) ;
- les Ac anti-nucléaires et les Ac spécifiques de la ScS sont à répéter à 6-12 mois en l'absence d'Ac antinucléaires au bilan initial ou en cas d'Ac antinucléaires sans spécificité car ils peuvent se positiver secondairement. En dehors de cette situation particulière, les Ac anti-nucléaires ne sont pas un marqueur d'évolutivité de la maladie. Ils ne doivent pas être répétés systématiquement.

En fonction des carences objectivées, des résultats précédents, des signes cliniques, des traitements en cours et du délai entre 2 examens (à faire au moins une fois/an) :

- Glycémie à jeun, calcémie, CPK ;
- Électrophorèse des protéines ;
- NT-proBNP (ou BNP) ;
- TSH ;
- Ferritinémie ;
- Acide folique et vitamine B12.

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

- Épreuves fonctionnelles respiratoires avec DLCO

Tous les ans ou de façon plus rapprochée en cas de PID et/ou d'HTAP déjà diagnostiquée. La réalisation de gaz du sang artériel n'est pas systématique. Elle se discute en cas de dyspnée. En cas de gaz du sang, réaliser au préalable une manœuvre d'Allen afin de s'assurer de l'absence d'occlusion de l'artère ulnaire (fréquente au cours de la ScS) qui pourrait rendre dangereuse la réalisation d'une ponction artérielle radiale (risque d'occlusion radiale aboutissant à une occlusion des deux troncs artériels de la main).

- Tomodensitométrie thoracique haute résolution
 - o Systématique en cas d'exacerbation aiguë ou subaiguë inexpliquée de la PID.
 - o En dehors de ce cas de figure, à réaliser en cas de modification clinique, d'aggravation fonctionnelle ou de modification de la radiographie de thorax/scanner thoracique.
- Lavage broncho-alvéolaire
 - o Pas d'indication de LBA systématique au cours du suivi d'une PID.
 - o Il devra être effectué au cours de l'évolution s'il existe un doute entre une évolutivité de la PID ou une complication infectieuse.

- Échographie cardiaque annuelle avec fonction myocardique et mesure de la VIT et de la PAPs pour le dépistage de l'HTAP.
- Cathétérisme cardiaque droit pour confirmation diagnostique si suspicion d'hypertension pulmonaire puis en cas d'HTAP avérée, selon la clinique et à chaque discussion de modification thérapeutique et à 4-6 mois de tout changement thérapeutique.
- Pour certaines équipes un test de marche de 6 mn, la saturation et l'indice de Borg sont proposés dans le suivi, même en l'absence d'HTAP.
- ECG tous les ans ou plus fréquemment en cas de symptômes.
- Holter ECG au moindre doute, en cas de suspicion de trouble du rythme ou de la conduction.
- Échographie rénale, ponction biopsie rénale en cas de suspicion de crise rénale sclérodermique.
- Endoscopies digestives :
 - o En cas de dysphagie, d'aggravation d'un RGO, d'hémorragie digestive ou d'anémie ferriprive ;
 - o Systématique chez les patients ayant un endobrachyœsophage :
 - ♣ Si pas de dysplasie, surveillance tous les 3 à 5 ans;
 - ♣ Annuelle, si dysplasie de haut garde.

Autres examens à visée digestive: uniquement chez les patients symptomatiques ou en fonction du contexte.

En cas de ScS avec Ac anti-ARN polymérase III et tout particulièrement chez les patients âgés d'au moins 60 ans avec forme cutanée diffuse évoluant depuis moins de 3 à 5 ans, le groupe de travail propose de réaliser des examens non invasifs de dépistage de cancer gynécologique (sein, ovarien, utérin notamment), un dosage de PSA chez l'homme et un hemocult®. La durée de cette surveillance n'est pas définie, même si le risque accru de développer un cancer n'est pas démontré après les 2-3 ans qui suivent le diagnostic. La place d'examens plus complets ou plus invasifs à la recherche d'une néoplasie (scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien et TEP-Scanner) n'a pas été étudiée et ne fait pas l'objet de recommandations à ce jour.

7. Prise en charge de la sclérodermie systémique pendant la grossesse

7.1 Sexualité et fertilité des patients avec une ScS

Le caractère systémique de la maladie peut avoir des conséquences sur la vie sexuelle. La fatigue, la dépression, le RGO, le changement d'apparence physique peuvent également impacter le bien-être psychologique et les relations interpersonnelles. Quand elles tiennent compte de ces facteurs, les données de la littérature suggèrent que la fertilité des femmes avec ou sans ScS est similaire. Les atteintes cardio-respiratoires ou musculaires peuvent limiter la capacité à l'exercice. Les modifications cutané-articulaires, l'atteinte vasculaire périphérique sont responsables de limitations fonctionnelles (dyspareunie, ulcérations digitales, raideur articulaire...).

Si un traitement immunosuppresseur est nécessaire pour la ScS pendant la grossesse, seule l'azathioprine est autorisée.

7.2 Impact de la ScS sur la grossesse

- **Fausses couches spontanées (FCS)** : le taux global de FCS (avortement spontané avant 22 SA) des patientes avec ScS est compris entre 12 et 15% des grossesses et n'apparaît pas différent de celui de la population générale.
- **Prématurité** : le taux de prématurité (naissance avant 37 SA) chez les patientes avec ScS varie entre 11 et 40% des grossesses. Les facteurs de risque de prématurité sont : la forme cutanée diffuse récente (< 4 ans), l'atteinte pulmonaire, l'atteinte gastro-intestinale, l'utilisation de corticoïdes, le retard de croissance intra-utérin. Cette prématurité est cependant le plus souvent induite.
- **Retard de croissance intra-utérin (RCIU)** : la proportion d'enfants avec RCIU (poids < 10^{ème} percentile pour le terme de grossesse) de mères avec ScS se situe entre 5-6% vs 1-2% en population générale. Un suivi échographique biométrique régulier pendant la grossesse est donc recommandé.
- **Morbi-mortalité péri-natale** : de façon globale, il ne semble pas y avoir de différence de morbi-mortalité péri-natale chez les femmes avec ScS.

La ScS ne semble pas augmenter le risque d'éclampsie mais toute survenue d'HTA de novo doit faire discuter soit la survenue d'une éclampsie soit d'une crise rénale sclérodermique. Une surveillance assidue de la TA doit être assurée durant toute grossesse sclérodermique comme au cours d'une grossesse normale mais à intervalles plus réguliers.

7.3 Impact de la grossesse sur la ScS

La grossesse ne semble pas influencer l'évolution de la ScS. La grossesse majore le reflux gastro-œsophagien. Le caractère systémique de la maladie justifie en amont une consultation pré-conceptionnelle puis une prise en charge multi-disciplinaire par des équipes entraînées.

- **Crise rénale sclérodermique** : il s'agit de la complication la plus redoutée qui reste rare. Les facteurs favorisants de crise rénale sclérodermique sont surtout les formes cutanées diffuses évoluant depuis moins de 3 à 5 ans. Le diagnostic différentiel entre une crise rénale sclérodermique et une pré-éclampsie chez une patiente avec ScS (hypertension artérielle, anémie hémolytique, thrombopénie, protéinurie, insuffisance rénale aiguë) est difficile. L'absence de cytolyse hépatique et l'aggravation rapide de l'insuffisance rénale peut orienter vers une crise rénale sclérodermique. La ponction-biopsie rénale peut aider au diagnostic mais ne sera réalisée que si cela a un impact sur la prise en charge maternelle et fœtale. En cas de crise rénale sclérodermique, un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) malgré le risque fœtal doit être initié dès le diagnostic posé.
Une insuffisance rénale chronique avec débit de filtration glomérulaire < 30 mL/min/1,73m², une protéinurie > 1g/24h et/ou une hypertension non contrôlée sont des contre-indications à la grossesse.
- **Atteinte cardio-pulmonaire** : une surveillance des épreuves fonctionnelles respiratoires et de la saturation en oxygène est recommandée. Il n'existe pas de consensus sur des valeurs limites mais il semble raisonnable de déconseiller la grossesse en cas d'insuffisance restrictive sévère (capacité vitale forcée < 50% de la théorique), et/ou d'insuffisance cardiaque en classe III ou IV de la NYHA ou avec fraction d'éjection < 40%.
- **Hypertension artérielle pulmonaire** : conformément aux recommandations ESC/ERS 2015, l'HTAP est une contre-indication formelle à la grossesse.

7.4 Prise en charge pendant la grossesse

7.4.1 Consultation pré-conceptionnelle

La programmation d'une grossesse chez une patiente avec ScS doit être envisagée au cours d'une consultation pré-conceptionnelle. Cette consultation vise en 1^{er} lieu à définir les contre-indications à une grossesse (insuffisance respiratoire, cardiaque, rénale, HTAP, forme diffuse œdémateuse d'installation récente).

Elle permet d'adapter le traitement de fond (arrêt d'un IEC, remplacement d'un immunosuppresseur tératogène par l'azathioprine, seul immunosuppresseur autorisé pendant la grossesse). L'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons, d'antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine, d'inhibiteurs calciques pour les atteintes gastro-intestinales et vasculaires est autorisée (voir PNDS lupus systémique 2017 et le site du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes www.lecrat.fr). Elle permet de s'assurer que la patiente est immunisée contre la rubéole, de la vacciner si besoin (en l'absence de contre-indication), de mettre à jour les autres vaccinations, de débiter une supplémentation en acide folique.

L'aspirine à faible dose est autorisée, mais non systématique et dépend de l'atteinte digestive haute. L'utilisation des corticoïdes oraux est à éviter autant que possible et ne doit pas dépasser 10-15 mg/j.

Un bilan clinique et paraclinique complet avant le début de la grossesse est souhaitable : évaluation cutanée, bilan cardiopulmonaire de référence, bilan biologique et immunologique complet (fonction thyroïdienne, carences vitaminiques et si non fait antérieurement : Ac anti-

topoisomérase I, anti-ARN polymérase III, anti-SSA/SSB, anti-phospholipides).

7.4.2 Pendant la grossesse

En plus d'un suivi gynécologique mensuel (biométries fœtales, doppler utérins et ombilicaux), il s'agit de rechercher des signes d'évolutivité de la maladie. Elle comprend donc de façon périodique :

- **Au plan clinique, de façon mensuelle :**
 - Évaluation de la dyspnée, des signes d'insuffisance cardiaque, de l'atteinte cutanée ;
 - Pression artérielle, bandelette urinaire (pré-éclampsie ou crise rénale sclérodermique).
- **Au plan biologique :**
 - Créatininémie, protéinurie ;
 - Transaminases, gamma GT ;
 - Plaquettes, hémoglobine (voire LDH, haptoglobine) ;
 - Glycémie, sérologie toxoplasmose si négative.

- **Au plan échographique :**

En plus des 3 échographies fœtales obligatoires (12 SA, 22 SA, 32 SA), on proposera de renouveler cet examen de façon plus fréquente, notamment chez les patientes présentant une forme cutanée diffuse et/ou avec atteintes systémiques, ou en cas d'antécédents obstétricaux. Ces échographies seront complétées par des dopplers utérins et ombilicaux à partir de 22 SA.

7.4.3 Accouchement et post-partum

Une consultation d'anesthésie doit être organisée de façon précoce, notamment en cas de diminution de l'ouverture buccale, afin d'anticiper toute difficulté d'intubation oro-trachéale. L'aspirine n'est pas considérée comme une contre-indication à l'analgésie péridurale, elle peut cependant être interrompue à 35 SA.

7.4.4 Allaitement

L'allaitement est le plus souvent possible, sous réserve que les traitements soient compatibles, ce qui est le plus souvent le cas (site du CRAT : www.lecrat.fr).

8. Sclérodémie systémique de l'enfant

La ScS est extrêmement rare chez l'enfant. L'âge médian au premier signe est de 8,1 ans (extrêmes : 0,4 à 15,6 ans) et des antécédents de pathologie auto-immune familiale sont retrouvés dans 10% des cas. L'évocation de ce diagnostic nécessite un avis spécialisé dans le réseau des centres de référence et centres de compétences des maladies rares. Les critères diagnostiques de ScS sont les mêmes que les critères adultes (Tableau 1). Le phénomène de Raynaud est très fréquent, souvent inaugural (70-95 %) et précède les autres

signes de 19 mois en moyenne.

Des manifestations de sclérodermie (œdème des doigts, sclérodactylie, sclérose cutanée) se retrouvent plus volontiers dans le cadre de connectivites mixtes associées à différents niveaux à une atteinte musculaire, un phénomène de Raynaud, des manifestations articulaires ou cardiovasculaires. La crise rénale est exceptionnelle et l'HTAP est rapportée dans 3 à 14% des cas. Les Ac anti-centromère sont exceptionnels chez l'enfant. Le traitement n'est pas différent des formes systémiques de l'adulte, bien qu'une corticothérapie à forte dose soit plus fréquemment administrée chez l'enfant, notamment pour l'atteinte cutanée. Elle est bien tolérée et ne semble pas entraîner les complications (crise rénale sclérodermique) rencontrées chez l'adulte.

La survie à 5 ans est d'environ 85 à 90%. Les causes de décès sont l'insuffisance cardiaque, l'HTAP, l'insuffisance rénale, l'insuffisance respiratoire et les infections. Il n'y a pas d'étude prospective prolongée permettant d'évaluer l'évolution à long terme.

Du fait de sa rareté, la principale question en pédiatrie concerne le diagnostic différentiel. En effet, certaines maladies génétiques peuvent être associées à un état sclérodermique (sans ulcérations cutanées) et conduire à un diagnostic erroné. On peut notamment citer :

- a) Le syndrome NAO (Nodulosis Arthropathy and Osteolysis), maladie autosomique récessive secondaire à une mutation du gène *MMP2* (Metalloprotéinase 2), associée des nodules des paumes et des plantes se généralisant, une arthropathie des mains et pieds à début précoce, un aspect fusiforme des doigts et une ostéolyse du carpe et du tarse.
- b) Les laminopathies.
- c) Les mutations gain de fonction de *STAT3* : l'aspect sclérodermique de la peau est associé à un déficit immunitaire et une lymphoprolifération. Il n'y a pas d'ulcération cutanée ni de syndrome inflammatoire dans ces situations.
- d) Le syndrome de Werner est un syndrome héréditaire causé par une mutation du gène *WRN* codant pour l'une des cinq RecQ de la famille des hélicases humaines. Il se caractérise par un vieillissement précoce qui apparaît entre 20 et 30 ans avec pour caractéristiques principales une cataracte bilatérale, une petite taille, des cheveux prématurément gris et fins. L'aspect rétracté des doigts peut faire discuter une ScS mais il n'y a pas de phénomène de Raynaud et pas d'infiltration cutanée.
- e) D'autres maladies monogéniques dysimmunitaires peuvent favoriser la survenue d'une véritable ScS, comme certaines interféronopathies telle la spondyloenchondrodysplasie (mutation *ACP5* qui code pour la phosphatase acide tartrate résistante). La survenue à un très jeune âge, l'association à d'autres anomalies cliniques et/ou biologiques doit conduire à évoquer une cause génétique.

ANNEXE 1. Score de Rodnan Modifié (mRSS)

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

0 = Épaisseur cutanée normale

1 = Épaississement minime

2 = Épaississement modéré

3 = Épaississement sévère

Il s'agit d'un score non invasif, facile à réaliser mais nécessitant un apprentissage, validé comme marqueur pronostique par plusieurs études (Clements, Lachenbruch et al. 1993). Le total est sur 51.

	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

Pour savoir comment réaliser en pratique le score de Rodnan Modifié, suivez le lien : <https://www.youtube.com/watch?v=IUtCq3JPfAc&feature=youtu.be>

ANNEXE 2. Echelles d'évaluation

- Echelle fonctionnelle de la main de Cochin (Rannou F et al. 2007)

Questionnaire à remplir
par le patient lui-même.

Date du recueil de données

|_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Pendant les deux dernières semaines, sans appareillage adapté, avez-vous été capable de: <i>(Entourez la réponse choisie.)</i>	Oui sans difficulté	Possible avec très peu de difficultés	Possible avec quelques difficultés	Possible avec beaucoup de difficultés	Presque impossible	Impossible
A la cuisine						
Tenir un bol	0	1	2	3	4	5
Saisir une bouteille pleine et la lever	0	1	2	3	4	5
Tenir un plat plein	0	1	2	3	4	5
Verser le liquide de la bouteille dans un verre	0	1	2	3	4	5
Dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois	0	1	2	3	4	5
Couper de la viande avec un couteau	0	1	2	3	4	5
Piquer efficacement avec une fourchette	0	1	2	3	4	5
Peler des fruits	0	1	2	3	4	5
Habillage						
Boutonner votre chemise	0	1	2	3	4	5
Ouvrir puis fermer les fermetures Éclair	0	1	2	3	4	5
Toilette						
Presser un tube de dentifrice plein	0	1	2	3	4	5
Tenir votre brosse à dent efficacement	0	1	2	3	4	5
Au bureau						
Écrire une phrase courte avec un crayon ordinaire	0	1	2	3	4	5
Écrire une lettre avec un crayon ou un stylo ordinaire	0	1	2	3	4	5
Divers						
Tourner une poignée de porte ronde	0	1	2	3	4	5
Utiliser des ciseaux pour couper un morceau de papier	0	1	2	3	4	5
Saisir les pièces de monnaie sur une table	0	1	2	3	4	5
Tourner une clé dans la serrure	0	1	2	3	4	5

Score total : |_|_|

- **HAQ sclérodermie (SSc-SHAQ)** (Georges et al. 2005)

Auto-évaluation de l'état de santé
au cours de la sclérodermie
(score HAQ modifié pour la sclérodermie)

**Questionnaire à remplir
par le patient lui-même**

Date du recueil de données |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Aujourd'hui, êtes vous capable :
(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Sans aucune difficulté	Avec une légère difficulté	Avec une grande difficulté	Incapable
• de vous habiller tout(e) seul(e) y compris de lacer vos chaussures et d'attacher vos boutons ?	0	1	2	3
• de vous laver la tête tout(e) seule	0	1	2	3
• de vous lever d'une chaise de 40 cm ?	0	1	2	3
• de vous coucher et de vous lever tout(e) seul(e) de votre lit ?	0	1	2	3
• de couper vous-même votre viande?	0	1	2	3
• de porter à vos lèvres une tasse ou un verre rempli à ras bord	0	1	2	3
• d'ouvrir une «brique» de lait en carton ?	0	1	2	3
• de marcher dehors en terrain plat ?	0	1	2	3
• de monter cinq marches ?	0	1	2	3
• de vous laver et de vous essuyer de la tête aux pieds	0	1	2	3
• de prendre un bain dans une baignoire	0	1	2	3
• de vous asseoir et de vous relever du siège des toilettes	0	1	2	3
• d'attraper juste au dessus de votre tête un poids de 2.5 kg et de le mettre plus bas ?	0	1	2	3
• de vous pencher pour attraper vos affaires sur le sol	0	1	2	3
• d'ouvrir les portes de votre voiture	0	1	2	3
• d'ouvrir des pots qui ont déjà été ouverts	0	1	2	3
• d'ouvrir ou de fermer des robinets	0	1	2	3
• de vous promener et de faire des courses	0	1	2	3
• de rentrer et de sortir d'une voiture	0	1	2	3
• de passer l'aspirateur ou de jardiner ?	0	1	2	3

Cotation: les capacités sont cotées comme suit :

Sans aucune difficulté : 0 Avec une légère difficulté : 1 Avec une grande difficulté : 2 Incapable : 3

En l'absence de réponse à un item, cet item n'est pas comptabilisé. L'index de validité est la somme des scores obtenus pour chaque item, divisée par le nombre d'items auxquels a répondu le patient

Cochez chacun des appareils dont vous vous servez régulièrement :

- Canne
- Déambulateur
- Siège pour s'asseoir dans le bain
- Barre de soutien pour rentrer dans la baignoire
- Ouvre-bouteille
- Béquilles
- Fauteuil roulant
- Aide à l'habillage (passe-boutons, chausse-pieds,...)
- Ustensiles spéciaux
- Prolongateur pour attraper les objets
- Prolongateur pour la salle de bain
- Surélévateur
- Chaise sur mesure
- Autre (préciser).....

Cochez chacun des items pour lesquels vous avez habituellement besoin de l'aide d'une autre personne :

- Hygiène
- Pour attraper
- Pour prendre et ouvrir les choses
- Pour vous promener et faire vos courses

**Quelle a été l'intensité de votre douleur à cause de votre maladie au cours de la semaine passée?
(faites un trait sur la ligne pour indiquer, sur une échelle de 0 à 100, l'intensité de la douleur)**

- | | |
|---|---|
| 1. Au cours de la semaine dernière, combien votre syndrome de Raynaud a-t-il gêné vos activités? | ----- |
| | Pas de douleur Douleur très sévère |
| 2. Au cours de la semaine dernière, dans quelle mesure les ulcérations de vos doigts ont-elles gêné vos activités? | ----- |
| | Pas de douleur Douleur très sévère |
| 3. Au cours de la semaine dernière, dans quelle mesure vos troubles gastro-intestinaux ont-ils gêné votre activité? | ----- |
| | Pas de douleur Douleur très sévère |
| 4. Au cours de la semaine dernière, combien vos problèmes pulmonaires ont-ils interféré avec votre activité? | ----- |
| | Pas de douleur Douleur très sévère |
| 5. Au cours de la semaine dernière, jusqu'à quel point tous les problèmes en rapport avec votre sclérodémie ont-ils interféré avec l'ensemble de vos activités? | ----- |
| | Pas de douleur Douleur très sévère |

• **SF 36** (Georges C et al. 2006)

Comment répondre :

Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Veillez répondre à toutes les questions en entourant le chiffre correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

Questionnaire de santé SF36

Date |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :
(entourez la réponse de votre choix)

Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ?
(entourez la réponse de votre choix)

Bien meilleur que l'an dernier	1
Plutôt meilleur	2
À peu près pareil	3
Plutôt moins bon	4
Beaucoup moins bon	5

3. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique
(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1	2
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e))
(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité	1	2
c. avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude	1	2

5. Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos

relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances

(entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

6. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?

(entourez la réponse de votre choix)

Nulle	1
Très faible	2
Faible	3
Moyenne	4
Grande	5
Très grande	6

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?

(entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

8. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

(entourez la réponse de votre choix)

En permanence	1
Une bonne partie du temps	2
De temps en temps	3
Rarement	4
Jamais	5

9. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel.
(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Oui, beaucoup limité(e)	Oui, un peu limité(e)	Non, pas du tout limité(e)
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter les courses	1	2	3
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
e. Monter un étage par l'escalier	1	2	3
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

10. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :
(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelque fois	Rarement	Jamais
a. vous vous êtes senti(e) dynamique?	1	2	3	4	5	6
b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se)?	1	2	3	4	5	6
c. vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral?	1	2	3	4	5	6
d. vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e)?	1	2	3	4	5	6
e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie?	1	2	3	4	5	6
f. vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e)?	1	2	3	4	5	6
g. vous vous êtes senti(e) épuisé(e)?	1	2	3	4	5	6
h. vous vous êtes senti(e) heureux(se)?	1	2	3	4	5	6
i. vous vous êtes senti(e) fatigué(e)?	1	2	3	4	5	6

11. Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :
(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Totalement vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse
a. Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. Je suis en excellent santé	1	2	3	4	5

Veuillez vérifier que vous avez bien fourni une réponse pour chacune des questions.

Merci de votre collaboration.

copyright © New England Medical Center Hospitals, Inc., 1993 All rights reserved. (IQOLA SF-36 French (France) Version 1 3)

ANNEXE 3. Spécificité de la prise en charge locale des ulcères digitaux (UD) de la sclérodermie systémique et choix des pansements.

Spécificités de la prise en charge locale des ulcérations digitales (UD)

(D'après Lok C et coll. 2011)

1. Prise en charge locale

La prise en charge locale spécifique des UD de la ScS a fait l'objet de peu d'études ; elle repose surtout sur l'expérience des praticiens. Les soins d'hygiène des UD ne diffèrent pas des autres plaies chroniques : il faut laver à l'eau et au savon ou au sérum physiologique afin d'éliminer les germes de surface et les résidus de pansement. L'utilisation quotidienne d'antiseptiques sur ces plaies chroniques est à éviter sauf en cas d'infection.

2. Choix du pansement (Tableaux ci-dessous : utilisation des différentes classes de pansements et choix du pansement)

Comme pour toute plaie chronique, il faut adapter le pansement au stade de la plaie. Néanmoins, la localisation des UD nécessite quelques adaptations. Il faut choisir des pansements pratiques et de petites tailles qui s'adaptent facilement aux doigts afin d'améliorer le confort du patient en facilitant ses mouvements dans la vie quotidienne. Il faudra ainsi privilégier les pansements conformables (films ou extra minces, les doigtiers, les pansements multicouches fins) et les pansements non adhérents. Les hydrocellulaires et hydrofibres et hydrocolloïdes peuvent être utilisés. Les hydrogels dont certains existent sous forme conformable et les hydrofibres peuvent être utilisés pour la détergence. Les pansements fins avec tulle ou interfaces sont pratiques quand l'UD est détergé car ils évitent l'accumulation de plusieurs couches de pansements primaires et secondaires. Les crèmes, comme l'acide hyaluronique, sont faciles d'utilisation et indolores à l'ablation mais doivent être recouvertes d'un pansement secondaire. En pansement secondaire l'utilisation de doigtier en plastique peut être utile et pratique chez des patients actifs.

Dans le cas d'UD nécrotiques une antisepsie est nécessaire, suivie d'un pansement sec pour laisser sécher la nécrose. Un avis chirurgical est indispensable pour envisager une amputation limitée de la zone nécrotique, toutefois les auto-amputations sont courantes. Sur des UD bourgeonnants, des greffes cutanées en pastilles ou en petits filets peuvent être proposées à visée cicatrisante et antalgique.

- 3.** La sclérose cutanée et la xérose cutanée freinent la cicatrisation et peuvent générer de nouvelles plaies, notamment au niveau des zones de flexion. Il est donc nécessaire d'hydrater par l'application pluriquotidienne de cold cream, ou d'émollient neutre et de traiter rapidement les fissures par des crèmes réparatrices et cicatrisantes pour éviter l'évolution vers un UD (*voir tableau crèmes à propriétés cicatrisantes*).

	DETERSION	BOURGONNEMENT	EPIDERMISATION
Hydrocolloïdes	—————	plaie modérément exsudative	—————>
Hydrocellulaires		—	plaie peu à très exsudative —————>
Hydrogels	—————	plaie sèche, nécrotique ou fibrineuse	—————>
Hydrofibres	—————	plaie infectée, ou suintante	—————>
Alginates	—————	plaie infectée, ou suintante ou hémorragique	—————>
Interfaces	—————	plaie modérément exsudative	—————>
Ac hyaluronique		—————	plaies sèches —————>
Films polyuréthane			—————>

- **Principaux pansements utiles pour les UD (liste non exhaustive à partir du « guide pratique des médicaments. Dorosz. Ed Maloine 2017 »)**

Types de pansement et nom de spécialité	Remarques	Modalités d'utilisation
Hydrocolloïdes Gammes Comfeel, Algoplaque, Duoderm, Tegaderm Hydrocolloid, Askina etc	<ul style="list-style-type: none"> • Plaques adhésives épaisses. • Plaques adhésives minces, translucides • Tubes de pâte 	1 application tous les 2 à 7 jours sans pansement secondaire 1 application sous un hydrocolloïde en plaque pour la forme en pâte
Hydrocellulaires Gammes Allewyn, Biatain, Aquacel Foam, UrgoTul, Combiderm, Mepilex etc	<ul style="list-style-type: none"> • Plaques adhésives en périphérie ou plaques microadhérentes renforcées ou non en périphérie • Plaques non adhésives 	1 application tous les 2 à 7 jours, avec pansement secondaire si forme non adhésive ou non renforcée en périphérie
Pansement hydrocellulaires avec antiprotéases Gamme Urgostart	<ul style="list-style-type: none"> • Plaques non adhésives ou microadhérentes • Interface 	1 application tous les 2 à 7 jours (pansement secondaire nécessaire)
Alginates Gamme Algosteril, Urgosorb, Melgisorb, Biatain	<ul style="list-style-type: none"> • Compresses stériles, généralement : 5 x5, 10x10, 10x20, 15x15 cm 	1 application tous les 1 à 2 jours (pansement secondaire nécessaire)
Hydrogels Gammes Duoderm, Hydrosorb, IntraSite Normigel, Purilon, Nugel, Tegaderm Hydrogel etc	<ul style="list-style-type: none"> • Plaques 10x10 • Tubes, applicateur doseur, seringue pré-remplie ou sachet de 15 gr 	1 application toutes les 48 h, pansement secondaire nécessaire peu absorbant et imperméable (film de polyuréthane, hydrocolloïde mince)
Pansements en fibres de carboxyméthylcellulose ou de polyacrylate Aquacel; Urgoclean	<ul style="list-style-type: none"> • Compresses 	1 application tous les 1 à 2 jours (pansement secondaire nécessaire)

Pansements interface Adaptic, Urgotul, Physiotulle, Hydrotul, Mépitel, Curity, Mepitel One	<ul style="list-style-type: none"> • Plaques de tulle enduite ou imprégnée de différents produits non adhérents (carboxymethylcellulose, silicone etc) 	1 application tous les 1 à 7 jours (pansement secondaire nécessaire)
Pansements à l'argent Gamme UrgoTul Ag, UrgoCell Ag (non adhésive ou Border),	<ul style="list-style-type: none"> • Interface (± compresse; ± adhésive en périphérie) • Plaque d'hydrocellulaire 	1 application tous les 2 à 7 jours (pansement secondaire pour formes non adhésives)
Pansements à l'acide hyaluronique Gamme laluset	<ul style="list-style-type: none"> • Tube crème 100 gr, Flacon pressurisé 100 gr, Compresses tulle imprégné 10x10 cm • Plaque d'hydrocolloïde adhésive 10x10 cm 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 application/jour (pansement secondaire nécessaire sauf si forme plaque)
Pansements gras Gammes Rassolind, Jelonet, Vaselitulle, Tulle gras, Cuticell, etc	<ul style="list-style-type: none"> • Plaques, généralement 10x10 ou 20x20 cm 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 application tous les 1 à 2 jours (pansement secondaire nécessaire)
Films adhésifs semi perméables Hydrofilm, Opsite, Lumiderm, Tegaderm, etc	<ul style="list-style-type: none"> • Plaques adhésives transparentes avec ou sans compresse intégrée 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 application tous les 1 à 7 jours

- **Crèmes à propriétés cicatrisantes, liste non exhaustive (mains et fissures)**

Nom Commercial	Composition
Cicaplast (La Roche Posay)	Complexe Cuivre Zinc Manganèse - Madécassoside
Cicalfate (Avène)	Complexe Cuivre Zinc - Sucralfate
Crème épithéliale AH (Aderma)	Ac Hyaluronique – extrait d'Avoine Rhéalba- Vitamine A - Vitamine E
Cicabio (Bioderma)	Complexe cuivre Zinc – Resveratro I- Ac Hyaluronique
Bépanthen pommade (Bayer)	Dexpanthenol 5% (allergies possibles)
Bariéderm crème (Uriage)	Poly-2p

ANNEXE 4. Indications et contre-indications de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques au cours de la ScS

(D'après : Farge D et al. Bone Marrow Transplant. 2017; 52:1495-1503)

Indications à l'autogreffe de CSH au cours de la ScS

Un traitement par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être discuté chez les patients atteints de ScS sévère et évolutive, avec mise en jeu du pronostic vital ou d'organe (chaque cas doit être discuté en RCP).

Contre-Indications communes à l'autogreffe de CSH dans les maladies auto-immunes :

- Age > 65 ans ;
- Tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 mois ;
- Grossesse : grossesse en cours ou refus d'utiliser une contraception efficace ;
- Psychiatrique : maladies psychiatriques incluant l'abus d'alcool ou de drogue ;
- Consentement : incapacité à donner un consentement éclairé pour le choix de la procédure ;
- Fonction hépatique :
 - Élévation au-delà de deux fois de la normale des transaminases ou de la bilirubine ;
 - Insuffisance hépatique ou cirrhose avérée.
- Cancers : syndrome myélodysplasique ou maladie hématologique grave contre-indiquant la transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues ;
- Infections : infections aiguës ou chroniques liées au VIH, HTLV-1, HTLV-2, hépatite B ou C ;
- Cœur :
 - Fraction d'éjection du ventricule gauche < 45 % ;
 - PAPm > 25 mmHg ou PAPs > 40 mmHg en dehors de tout remplissage ;
 - PAPm > 30 mmHg ou PAPs > 45 mmHg après test au remplissage avec injection de 1000 cc de sérum salé isotonique sur 10 minutes ;
 - Mouvement paradoxal diastolique du septum (D-sign) ;
 - Septum paradoxal ;
 - Péricardite constrictive ;
 - Tamponnade cardiaque ;
 - Athérosclérose marquée ;
 - Troubles du rythme cardiaque qui ne peut être contrôlé pharmacologiquement ou par cardioversion ou par ablation ;
- Poumons :
 - CVF < 65 % de la théorique ;
 - DLCO < 40 % de la théorique ;

Note : si une échocardiographie précédant la procédure d'autogreffe, une IRM cardiaque ou un cathétérisme cardiaque avec ou sans test de charge hydrique ne démontraient pas de contre-indications, les patients avec une DLCO < 65 % de la théorique ou avec une CVF < 40 % de la théorique peuvent être considérés comme des candidats à l'autogreffe après discussion en RCP.

- Les patients doivent être vivement encouragés à arrêter toute consommation tabagique ;

- Rénal :

- Crise rénale sclérodermique dans les 6 mois précédents ;
- Débit de filtration glomérulaire < 40 ml/min/1,73m² ;

Note : les patients aux antécédents de crise rénale ou ayant une insuffisance rénale peuvent être considérés comme des candidats à l'autogreffe si la pression artérielle est bien contrôlée et si la dialyse est réalisée le matin suivant chaque perfusion de cyclophosphamide.

ANNEXE 5. Contre-indications absolues ou relatives à la transplantation pulmonaire (/cardiaque) au cours de la sclérodermie systémique.

D'après Launay et al. 2014.

Contre-indications absolues :
- Défaillance viscérale hors ressources thérapeutiques (particulièrement l'insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire < 50ml/min/1,73 m ²)
- Infection extra-pulmonaire sans ressources thérapeutiques permettant d'espérer la guérison (infection par le virus de l'hépatite B, infection par le virus de l'hépatite C, VIH)
- Cancer actif ou récent (moins de 2 ans) à l'exception des cancers basocellulaires ou épidermoïdes cutanés ou cancer in situ dont la résection serait complète. Une période de 5 ans est recommandée avant discussion d'une éventuelle greffe en cas d'antécédents de cancer du côlon de haut grade, en cas de cancer du sein ou du rein ou en cas de mélanome de stade III ou au-delà
- Tabagisme actif ou autre addiction au cours des 6 derniers mois
- Troubles psychiatriques ou psychologiques non contrôlés avec incapacité de coopérer ou de suivre assidûment un traitement médical
- Déformation thoracique ou déformation de la colonne vertébrale ou pathologie neuromusculaire dégénérative susceptible de gêner notablement la ventilation mécanique
- Non adhérence thérapeutique documentée
- Index de masse corporelle < 15 kg/m ²
Contre-indications relatives :
- Âge > 65 ans pour la transplantation mono ou bi-pulmonaire et âge > 55 ans pour la transplantation cardio-pulmonaire
- Ostéoporose sévère ou symptomatique
- Antécédent de chirurgie thoracique
- Dénutrition (15 kg/m ² > IMC < 17 kg/m ²) ou obésité (IMC > 30 kg/m ²)
- Ventilation mécanique invasive
- Colonisation avec bactérie résistante, agent fongique ou à mycobactérie
- Perte sévère d'autonomie avec faible potentiel de réhabilitation
- Comorbidité non contrôlée (HTA, diabète)
Contre-indications spécifiques liée à la sclérodermie systémique : <i>(Certaines pouvant être temporaires, si régression ou amélioration sous traitement)</i>
- Myopathie inflammatoire active non contrôlée
- Myopathie progressive
- Myopathie avec atteinte diaphragmatique
- Ulcères digitaux : <ul style="list-style-type: none">o Plus d'un épisode sévère par an malgré un traitement optimalo Ulcère digital actif : contre-indication temporaire
- Gastro-intestinale : <ul style="list-style-type: none">o Sténose œsophagienne

- Ulcération gastroduodénale active malgré un traitement optimal incluant les IPP et les médicaments prokinétiques
 - Ulcère de Barrett avec dysplasie de haut grade
 - Gastroparésie (anomalie de la vidange gastrique avec moins de 25 % de clairance à la 90^{ème} minute d'ingestion) malgré un traitement médical
 - Saignement chronique gastro-intestinal avec ou sans anémie
 - Atteinte spécifique de l'intestin grêle à type de malabsorption ou de pseudo-occlusion
 - Atteinte colorectale avec pseudo-obstruction et/ou diverticulite et/ou perforations
- Atteinte cardiaque :
- Troubles conductifs et/ou troubles du rythme (bradycardie symptomatique, tachycardie ventriculaire ou atriale) : une prise en charge préalable à la transplantation doit être discutée (pacemaker si nécessaire) mais ceci ne doit pas être une contre-indication s'il est discuté une transplantation cardio-pulmonaire
- Atteinte rénale :
- La fonction rénale doit être stable depuis au moins 3 mois à l'exception des situations d'insuffisance rénale liée à une dysfonction ventriculaire droite
 - Un délai d'au moins 3 ans doit être respecté en cas d'antécédent de crise rénale sclérodermique avant discussion de toute transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire
 - Situations à risque des crises rénales sclérodermiques :
 - ♣ ScS diffuse évoluant depuis moins de 3 à 5 ans depuis le premier symptôme hors Raynaud
 - ♣ Atteinte cutanée sévère rapidement progressive : progression du score de Rodnan d'au moins 25 % au cours des 6 à 12 derniers mois
 - ♣ Corticothérapie > 15 mg d'équivalent prednisone par jour

VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; IMC : indice de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle

ANNEXE 6. Recommandations pour la prise en charge en anesthésie et en réanimation d'un patient atteint de sclérodermie systémique

Il n'y a à ce jour aucune recommandation publiée sur l'anesthésie générale ou régionale pour les patients atteints de ScS. Or, comme tous les autres patients, ils peuvent être exposés à des situations de chirurgie programmée ou urgente. L'anesthésie générale peut être parfois délicate du fait de l'existence de difficultés à l'intubation liées à la microstomie, du fait de la fréquence du reflux gastro-œsophagien parfois sévère et du fait de l'existence dans certains cas d'atteintes pulmonaire ou cardiaque. L'anesthésie locale, locorégionale, voire l'hypnose sont autant d'alternatives qu'il faut discuter chaque fois que cela est possible. Les problématiques techniques rencontrées en situation péri-opératoire et lors de complications médicales aiguës en réanimation sont souvent communes et sont donc abordées dans un même chapitre.

A. Evaluation des risques : évaluation cardio-pulmonaire et rénale

Un bilan pré-opératoire notamment cardio-pulmonaire est indispensable avant toute anesthésie d'un patient atteint de sclérodermie systémique.

- **Fibrose pulmonaire**

La recherche d'une fibrose pulmonaire doit être systématiquement réalisée par un scanner thoracique en coupes fines associé à des explorations fonctionnelles respiratoires avec mesure de la diffusion lente du monoxyde de carbone (DLCO). L'anesthésie peut être délicate si la capacité vitale forcée est < à 50% de la valeur prédite du fait de difficultés de sevrage de la ventilation mécanique si le patient a été intubé (anesthésie générale). L'oxymétrie en air ambiant et la réalisation d'un gaz du sang permettent de rechercher une hypoxie s'il y a une atteinte interstitielle pulmonaire.

- **Hypertension pulmonaire (HTP)**

L'atteinte cardiaque n'est pas rare au cours de la ScS avec en premier lieu des dysfonctions diastoliques du ventricule gauche, liées à l'existence d'une fibrose myocardique et/ou d'une diminution de la réserve coronaire dans certains territoires microcirculatoires. Dans tous les cas, il faut rechercher des signes évocateurs d'HTP par un dépistage échocardiographique et au moindre doute, en cas d'élévation de la pression artérielle pulmonaire systolique, demander la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit. En cas d'HTP, en effet, l'anesthésie est plus risquée voire contre-indiquée. S'il s'agit d'une HTAP (groupe 1 précapillaire par atteinte des petites artères pulmonaires), tout geste chirurgical doit être discuté en fonction de la situation hémodynamique (cathétérisme cardiaque droit) et discuté avec le centre de référence ou un centre de compétences. Ces patients sont habituellement non répondeurs au NO inhalé. Dans cette situation, les anesthésies locales ou loco-régionales seront privilégiées, sous réserve d'un maintien constant et monitoré de la précharge du cœur droit. S'il existe au contraire une HTP postcapillaire sur dysfonction diastolique, la prévention des accidents de décompensation préanesthésiques passe par une réduction pré-opératoire des pressions.

Un électrocardiogramme de base systématique est nécessaire pour dépister des troubles de conduction, des troubles du rythme, en plus des anomalies en rapport avec une péricardite, une insuffisance ventriculaire gauche et ou une insuffisance cardiaque droite.

- **Atteinte rénale et crise rénale sclérodermique**

Pour prévenir le risque d'une atteinte rénale aiguë, il faut optimiser l'hydratation et dans la mesure du possible, ne pas utiliser de traitements néphrotoxiques, en particulier prendre garde aux produits de contraste iodés. Il faut maintenir un taux d'hémoglobine suffisamment élevé pour favoriser une bonne perfusion rénale sans augmenter excessivement la viscosité sanguine pour favoriser le flux microcirculatoire.

Dans le bilan pré-anesthésie, il faut en particulier s'assurer de la normalité de la pression artérielle car les patients ayant eu une sclérodermie récente évoluant depuis moins de 3 à 5 ans, surtout les formes cutanées diffuses, sont à plus haut risque de crise rénale sclérodermique. Il faut également réaliser une numération formule, une fonction rénale avec urée et créatinine, un ionogramme plasmatique, un bilan hépatique, un bilan de coagulation, un groupe sanguin et rechercher une protéinurie.

B. Evaluation du risque lié à l'intubation et préparation des voies aériennes

L'atteinte cutanée sclérodermique touche fréquemment la face et peut entraîner un affinement nasal et donc une réduction du calibre des fosses nasales qui peut gêner la progression d'une sonde d'intubation introduite dans une narine. L'atteinte cutanée va réduire aussi l'ouverture buccale qui peut être plus réduite encore s'il y a une fibrose de l'articulation temporo-mandibulaire. Il faut donc anticiper ces difficultés d'intubation et s'assurer au préalable que la ventilation au masque ne posera pas de problème. Il faut aussi prévoir des sondes d'intubation plus fines si nécessaire. Nous recommandons, lorsque cela est possible, en anticipation d'une intervention chirurgicale programmée, comme pour les soins dentaires, une kinésithérapie d'ouverture buccale dans le mois précédent, qui peut permettre de gagner 5 à 10 mm d'ouverture buccale.

Si dans un contexte pré-opératoire, le passage par voie buccale paraît difficile, tout passage de sonde d'intubation par voie nasale doit se faire avec grande précaution car les patients sclérodermiques peuvent avoir des télangiectasies des muqueuses notamment des voies aérodigestives supérieures avec un risque de saignement lors de la progression de la sonde. L'intubation en position de décubitus peut aussi être gênée par le reflux gastro-œsophagien fréquent dû à la béance cardiaque. Ceci implique le contrôle pré-anesthésique de la vidange gastrique par échographie même en cas de période de jeûne pré-opératoire prolongé. L'hyperextension de la tête peut aussi être difficile du fait de la sclérose cutanée du cou et peut donc limiter la visibilité en gênant le passage du laryngoscope.

Ces éléments de l'examen pré-anesthésique doivent conduire à anticiper une intubation sous fibroscopie si l'intubation difficile est prévisible. En cas d'intubation impossible, situation qui reste cependant très rare, il faudra alors envisager la réalisation d'une trachéotomie sous anesthésie locale.

C. Evaluation digestive et nutritionnelle

• **Gastroparésie**

Environ la moitié des patients sclérodermiques ont une gastroparésie qui se manifeste par une satiété précoce, parfois des nausées, des vomissements à distance des repas, faits d'aliments non digérés, et une anorexie. Le diagnostic peut être posé lors d'une fibroscopie gastrique qui trouve des aliments dans l'estomac alors que le patient est à jeun. Une gastroparésie et les pseudo-obstructions intestinales chroniques peuvent contribuer à une période post-opératoire difficile et prolongée. Au moindre doute, il faut faire dans le bilan pré-opératoire une étude de la vidange gastrique par scintigraphie gastrique avec des clichés tardifs à 3 ou 4h. La prévention per-opératoire systématique des nausées et vomissements post-opératoires par la Dompéridone et le Droleptan est préconisée (attention à la Dexaméthasone car les corticoïdes peuvent favoriser la survenue d'une crise rénale surtout s'il s'agit d'une ScS cutanée diffuse récente).

• **Troubles nutritionnels**

En cas d'atteinte digestive sévère (atteinte œso-gastrique sévère, atteinte digestive basse), il peut y avoir des signes de dénutrition, des carences vitaminiques, des troubles hydro-électrolytiques. Il faut les dépister et les traiter.

D. Précautions pré-opératoires

• **Transfusion et anticoagulation**

Il n'y a pas de recommandation particulière pour les transfusions, elles peuvent se faire chez les patients sclérodermiques si nécessaire en fonction du type de chirurgie. En particulier, un programme d'autotransfusion ou un traitement par érythropoïétine sont possibles comme chez tout autre patient pour la chirurgie programmée à risque hémorragique (prothèse totale de hanche). Les anticoagulants, s'ils sont indiqués peuvent augmenter les risques d'hémorragie digestive s'il existe des ulcérations œsophagiennes peptiques ou s'il y a des télangiectasies gastro-duodénales ou coliques. Une fibroscopie œso-gastrique est souhaitable avant toute chirurgie qui nécessiterait une anticoagulation efficace. La présence d'Ac antiphospholipides peut faire discuter une anticoagulation en période per-opératoire.

• **Interactions entre l'anesthésie et les médicaments prises par le patient**

Certains patients prennent des corticoïdes à faibles doses et/ou sont sous immunosuppresseurs. Ils sont donc à risque majoré d'infection post-opératoire. Il est recommandé de prescrire une antibioprofylaxie pré-opératoire immédiate systématique dont le spectre dépend de l'acte chirurgical.

Pour les patients bénéficiant d'une corticothérapie au long cours, l'adaptation au stress est limitée par la freination de l'axe corticotrope. Il est indispensable de suppléer une éventuelle insuffisance surrénale par l'administration par voie intraveineuse de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone immédiatement avant le geste chirurgical et l'anesthésie.



Les IEC constituent le traitement antihypertenseur de première ligne chez les patients atteints de ScS avec HTA. Ils peuvent induire des hypotensions réfractaires au moment de l'induction de l'anesthésie. Sous anesthésie, la contribution du système rénine angiotensine au maintien de la pression artérielle est importante, et pourrait être altérée par certains agents anesthésiques. Le blocage de l'action de l'angiotensine II par les IEC ou les

antagonistes AT-1 peut donc conduire à la survenue d'hypotensions parfois sévères et réagissant mal aux catécholamines, notamment en cas d'hypovolémie ou sous anesthésie locorégionale. Le traitement doit donc être interrompu avant l'intervention. Lorsque l'interruption n'est pas possible, la survenue d'une hypotension artérielle, au moment de l'induction anesthésique ou lors d'une hypovolémie, est plus fréquente. Un traitement simple par un agoniste adrénergique comme l'éphédrine est le plus souvent efficace mais qui peut aggraver l'ischémie digitale.

Précautions au bloc opératoire et en réanimation

- **Réchauffement**

Au bloc opératoire et lors du transport, le patient doit être réchauffé de façon permanente par une couverture chauffante, particulièrement au niveau des extrémités du fait du haut risque d'ischémie digitale (mains, pieds). Si possible, la température du bloc opératoire, habituellement fixée à 18°C, doit être augmentée.

- **Installation au bloc opératoire**

Durant la procédure chirurgicale, la position de Trendelenburg (le patient est allongé sur le dos, les membres inférieurs sont plus hauts que la tête) risque d'aggraver le reflux gastro-œsophagien et doit donc être évitée (voire proscrite) si le patient n'est pas intubé du fait du risque de fausses routes. Chez les patients atteints de sclérodémie systémique cutanée diffuse, la fibrose cutanée associée à la fibrose péri-articulaire peut considérablement gêner la mobilité des articulations, particulièrement des poignets, coudes, épaules, hanches, genoux. Il faut de plus protéger les zones d'appui sur la table opératoire chez les patients ayant une forme diffuse de sclérodémie et éventuellement une amyotrophie ou des calcifications sous cutanées, du fait du risque de survenue d'escarres lors des interventions longues. Il faut tout particulièrement éviter le contact direct de la peau du patient avec les parties métalliques de la table opératoire et veiller à ce que la plaque de bistouri électrique ne soit pas trop froide.

- **Réveil**

Le patient doit être particulièrement surveillé en salle de réveil du fait du risque important de vomissements lié aux reflux gastro-œsophagien. Il n'est pas rare que les patients sclérodermiques aient un syndrome sec oculaire et buccal. Il faut aussi veiller à bien hydrater la cavité buccale et la langue qui peuvent rapidement s'assécher en cas de respiration buccale.

- **Précautions anesthésiques et procédurales : choix du type d'anesthésie**

Lorsqu'elle peut être utilisée en préopératoire, l'hypnose peut réduire l'anxiété ainsi que les nausées, les vomissements et les douleurs post-opératoires.

A chaque fois qu'elle est possible, l'anesthésie loco-régionale est privilégiée sous réserve d'un contrôle strict de la précharge par un monitoring non invasif adapté. Les anesthésies locorégionales ne posent en général pas de problème, le rachis étant épargné au cours de la sclérodémie systémique. Pour l'accouchement, l'analgésie obstétricale est recommandée. En cas d'atteinte respiratoire, les médicaments opioïdes doivent être utilisés avec parcimonie. L'anesthésie locorégionale permet l'analgésie post-opératoire prolongée.

À chaque fois qu'une anesthésie générale est nécessaire, l'intubation endotrachéale est recommandée pour éviter le risque de reflux et de fausses routes. La ventilation assistée

peut être délicate et le mode ventilatoire doit être adapté à la diminution de la compliance pulmonaire en cas de fibrose pulmonaire.

- **Précautions générales**

L'utilisation d'amines vasopressives peut aggraver le phénomène de Raynaud et le risque de nécroses digitales. Leur utilisation doit être limitée autant que possible. En cas d'ischémie digitale profonde, un traitement par Iloprost IV doit être proposé dès que possible en fonction de l'état hémodynamique du patient.

Les AINS doivent être évités du fait du risque de complication digestive, du risque d'ulcère peptique de l'œsophage, du risque hémorragique digestif lié à la présence parfois de tégangiectasies, du fait du risque d'atteinte rénale chez certains patients notamment ayant une forme cutanée diffuse évoluant depuis moins de 3 à 5 ans.

La procédure chirurgicale doit être accompagnée d'une protection digestive par l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) par voie intraveineuse. Chez les patients ayant une gastroparésie, une injection intraveineuse d'érythromycine au moment de l'induction d'anesthésie permet de vidanger l'estomac et de limiter les risques d'inhalation.

E. Monitoring cardio-respiratoire

L'épaississement cutané et/ou les contractures articulaires peuvent rendre très délicate la mise en place d'une voie veineuse.

La saturation en oxygène ne devra pas être mesurée au doigt ou à l'oreille, étant donné le phénomène de Raynaud fréquent au bloc opératoire et en situation aiguë, mais sur le front, à l'aide d'un capteur adapté.

Pour les interventions longues, il est recommandé d'éviter la mesure invasive de la pression par voie artérielle et plus particulièrement radiale. Le risque de ce geste est la thrombose radiale et la nécrose digitale voire l'ischémie aiguë de la main s'il existe une thrombose ulnaire (10 à 15% des patients).

L'anesthésie générale est très délicate s'il existe une hypertension artérielle pulmonaire du fait des conséquences liées aux variations hémodynamiques. La chirurgie dans ces situations doit être longuement discutée et si elle doit être réalisée dans des situations d'urgence, l'avis du centre de référence ou d'un centre de compétences de l'hypertension artérielle pulmonaire est indispensable. Dans cette situation, les anesthésies locales ou loco-régionales seront privilégiées. Pour les interventions orthopédiques, il faut éviter les prothèses cimentées, du fait du risque embolique au moment de l'enclouage qui peut majorer l'hypertension artérielle pulmonaire.

F. Risques de complications

Le patient atteint de ScS est plus à risque d'échec et de difficultés d'intubation et à plus haut risque de RGO et de fausse route.

Les patients avec fibrose pulmonaire sont à risque d'hypoxie, de désaturation et ont une compliance pulmonaire réduite surtout en cas d'atteinte cutanée thoracique. Il y a donc un risque accru dans ces situations de désaturation brutale plus particulièrement lors des manœuvres réalisées sur les voies aériennes supérieures.

Les patients sclérodermiques peuvent être hypersensibles aux opiacés et donc à plus haut risque de défaillance respiratoire post-opératoire lorsque la capacité vitale forcée est < à 1 L. En cas d'atteinte cardiaque avec dysfonction diastolique et/ou systolique, il y a un risque

d'hypotension artérielle parfois profonde au moment de l'induction de l'anesthésie, du fait de la vasodilatation induite. Il peut aussi y avoir un risque d'œdème pulmonaire en cas de remplissage rapide s'il existe une dysfonction systolique et/ou diastolique méconnue.

Le stress, la douleur, la déshydratation, l'hypothermie et les thérapies vasoconstrictives augmentent le risque de crise vasospastique et donc d'ischémie distale et de nécrose digitale.

En cas d'atteinte digestive colique ou du grêle, il peut y avoir une parésie intestinale favorisée par l'intervention et donc un risque de constipation opiniâtre. Dans certains cas, la pullulation microbienne peut favoriser le ballonnement abdominal et la diarrhée. Certains patients peuvent développer une pseudo-obstruction intestinale. D'autres peuvent développer de véritables occlusions en cas de constipation opiniâtre. Dans ces situations, au moindre doute, il faut réaliser un scanner abdominal pour rechercher une constipation opiniâtre ou une pseudo-obstruction intestinale chronique

L'utilisation concomitante de faibles doses de corticoïdes et/ou d'immunosuppresseurs augmente le risque d'infection post-opératoire.

G. Soins post-opératoires

Les soins post-opératoires dépendent du type de chirurgie et de la sévérité de la maladie. Une ventilation post-opératoire est parfois nécessaire du fait du risque de défaillance respiratoire post-opératoire chez certains patients. Une surveillance temporaire en unité de soins intensifs peut être nécessaire. Il en est de même chez les patients ayant une atteinte cardiaque spécifique ou une hypertension artérielle pulmonaire.

Un monitoring ECG continu est recommandé en période post-opératoire avec une surveillance volémique et tensionnelle.

L'analgésie post-opératoire est au mieux loco-régionale. Il est recommandé d'éviter l'utilisation des AINS et les opioïdes doivent être utilisés avec précaution.

Une surveillance particulière de la fonction rénale et de la pression artérielle doit être réalisée tout au long de la procédure chirurgicale et dans les jours qui suivent l'intervention. Il existe en effet un risque de crise rénale sclérodermique surtout chez les patients ayant une forme cutanée diffuse évoluant depuis moins de 3 à 5 ans. Les signes précurseurs sont la survenue d'une hypertension artérielle ($\geq 140/90$ mmHg confirmée à au moins deux reprises) et/ou une insuffisance rénale rapidement progressive qui peut devenir oligo-anurique. Au plan biologique, il faut rechercher la survenue d'une anémie hémolytique microangiopathique avec schizocytes et contrôler s'il y a une diminution de l'haptoglobulinémie avec élévation des LDH.

H. Particularités obstétricales

Dans la très grande majorité des cas, les femmes sclérodermiques peuvent accoucher par voie basse. L'analgésie péridurale est possible et est recommandée chez les femmes ayant une ScS. Une épisiotomie peut être nécessaire lors d'un premier accouchement, comme chez les femmes n'ayant pas de ScS. Dans certaines situations de sclérose très marquée pouvant gêner le passage du nouveau-né dans la filière, une césarienne peut être indiquée sous anesthésie locorégionale.

La survenue d'une crise rénale sclérodermique au cours de la grossesse peut prendre le masque d'une pré-éclampsie mais dans le cas d'une crise rénale, le taux de rénine plasmatique est très élevé, l'insuffisance rénale est progressive et apparaît rapidement une

anémie hémolytique microangiopathique. Le traitement d'urgence est l'utilisation des IEC quel que soit le niveau de créatininémie et quel que soit le stade de la grossesse du fait de l'urgence thérapeutique.

Conclusion

L'anesthésie et la période périopératoire sont des situations à risque de morbidité et de mortalité chez le patient présentant une sclérodermie systémique. Un bilan pré-opératoire bien conduit faisant appel à une collaboration rapprochée avec les centres de référence et de compétences permet d'entourer cette période des précautions optimales. Les spécificités médicales et techniques rencontrées en situation péri-opératoire peuvent pour la plupart être étendues à la prise en charge en réanimation pour des situations médicales aiguës.

ANNEXE 7. FICHE URGENCES

Cette annexe a été extraite et modifiée à partir de la fiche ORPHANET urgence 2017 ScS.
www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Sclerodermie_FR_fr_EMG_ORPHA801.pdf

Fiche de régulation pour le SAMU

Mécanismes

Maladie auto-immune associant : phénomène de Raynaud, sclérose cutanée et reflux gastro-œsophagien sévère, une atteinte viscérale variable.

Risques particuliers en urgence

Hypertension artérielle maligne, décompensation cardiaque (sur HTAP ou sur cardiomyopathie sclérodermique), détresse respiratoire (sur fibrose ou HTAP grave), hémorragies digestives hautes.

Traitements fréquemment prescrits au long cours

- Phénomène de Raynaud : inhibiteurs calciques
- Ulcère ou nécrose digitale : iloprost (antiagrégants plaquettaire)
- Cardiopathie ou HTAP: inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétiques, digitaliques, régime pauvre en sel
- Syndrome pseudo-occlusif : octréotide, érythromycine
- Fibrose pulmonaire, atteinte musculaire : immunosuppresseurs
- Fibrose pulmonaire : kinésithérapie respiratoire
- HTAP : sildénafil, tadalafil, bosentan, ambrisentan, époprosténol intra-veineux, tréprosténol sous-cutané, iloprost aérosol
- Antalgiques

Pièges

- Décompensation d'une HTAP lors d'un effort physique, de l'altitude, d'un excès de sel ou d'une prise d'anti-inflammatoires
- Risque d'ischémie myocardique focale, de troubles du rythme ou de la conduction à coronaires saines sur fibrose myocardique

Particularité de la prise en charge médicale pré-hospitalière

- Abord veineux difficile (peau parfois cartonnée, veines fibrosées)
- Patient habituellement algique
- Electrocardiogramme indiqué dans l'évaluation initiale
- Bandelette urinaire : existence et profondeur d'une crise rénale
- Biologie embarquée : kaliémie, hémoglobine, troponine, gazométrie pour évaluer le retentissement de la ScS et l'orientation dans une filière de soins intensifs
- Contre-indication des dérivés nitrés ou analogues si traitement par inhibiteur de la phosphodiesterase V (sildénafil, tadalafil...)
- Risque hémorragique majoré pour les patients sous iloprost
- Anti-agrégants à ajuster en fonction de l'étiologie et du risque ischémique
- Précautions pour une AG et le choix du mode et des paramètres de ventilation invasive ou non, selon l'atteinte systémique notamment pulmonaire ou cardiaque

- Amines vasopressives susceptibles de majorer la vasoconstriction périphérique, notamment digitale
- Risque d'intubation difficile : limitation de l'ouverture de bouche, reflux gastro-œsophagien sévère

Fiche pour les urgences hospitalières

A. Recommandations en urgence

I. Situation d'urgence 1 : HTA maligne sur crise rénale sclérodermique

La crise rénale sclérodermique est une complication qui survient plus particulièrement chez les patients atteints de ScS cutanée diffuse récente (< 3 à 5 ans d'évolution) et rapidement progressive.

Elle associe une HTA *de novo* ainsi qu'une augmentation de la créatininémie.

La présence d'Ac anti-ARN polymérase III constitue un sur-risque de crise rénale.

Il s'agit d'une HTA maligne avec au fond d'œil : hémorragies et exsudats.

Le diagnostic est donc généralement facile (Tableau A) devant la survenue d'une HTA sévère d'installation brutale, accompagnée de céphalées, de troubles visuels, parfois de convulsions, de défaillance cardiaque, d'épanchement péricardique, d'anémie hémolytique microangiopathique avec schizocytes, de thrombopénie avec insuffisance rénale oligurique rapidement évolutive. On retrouve aussi parfois une hématurie microscopique, une protéinurie avec un taux de rénine plasmatique extrêmement élevé. Ce tableau peut être incomplet.

Toute HTA *de novo* et toute insuffisance rénale aiguë chez un patient sclérodermique doit faire craindre une crise rénale sclérodermique.

En cas d'HTA maligne sur crise rénale, la gravité initiale est neurologique (convulsions) et cardiopulmonaire par le risque d'œdème aigu pulmonaire (OAP).

Environ 10 % des crises rénales sclérodermiques sont normotensives (Tableau B), de diagnostic difficile.

1. Mesures diagnostiques en urgence

- ♣ Critères formalisés d'évaluation de la crise rénale sclérodermique

Tableau A. Critères de diagnostic de la crise rénale sclérodermique

HTA <i>de novo</i> définie selon les critères suivants :
Pression artérielle systolique > 140 mmHg Pression artérielle diastolique > 90 mmHg Augmentation de la pression artérielle systolique de 30 mmHg ou plus ou augmentation de la pression artérielle diastolique de 20 mmHg ou plus Sans autre explication que la sclérodermie
Et un des cinq critères suivants :
Augmentation de la créatininémie de plus de 50 % par rapport à sa valeur de base ou créatininémie ≥ 120 % de la limite supérieure de la normale pour le laboratoire Protéinurie à la bandelette ≥ 2 croix Hématurie à la bandelette ≥ 2 croix ou au moins 10 globules rouges par champ Thrombopénie strictement < 100 000 éléments/mm ³ Hémolyse définie selon les critères suivants : schizocytose ou hyper-réticulocytose

Tableau B : Définition de la crise rénale sclérodermique normotensive

Crise rénale sclérodermique normotensive
Augmentation de la créatininémie de plus de 50 % au-dessus de la valeur de base ou créatininémie ≥ 120 % de la valeur supérieure de la normale du laboratoire
Et 1 des 5 critères suivants :
Protéinurie à la bandelette ≥ 2 croix Hématurie à la bandelette ≥ 2 croix ou au moins 10 globules rouges par champ Thrombopénie strictement < 100 000 éléments/mm ³ Hémolyse définie de la façon suivante : schizocytose ou hyper-réticulocytose Ponction biopsie rénale compatible avec une crise rénale sclérodermique (présence de signes de microangiopathie)

♣ Evaluer la gravité :

- HTA maligne avec complications neurologiques
- Hyperkaliémie menaçante sur insuffisance rénale aiguë
- Inflation hydro-sodée nécessitant une épuration extra-rénale en urgence
- Détresse respiratoire sévère nécessitant une ventilation en pression positive, non-invasive ou invasive

♣ Explorations en urgence :

- Bandelette urinaire
- Electrocardiogramme 12 dérivations au minimum
- Numération formule sanguine avec taux de schizocytes et plaquettes, créatininémie, kaliémie

2. Mesures thérapeutiques immédiates (Figure A)

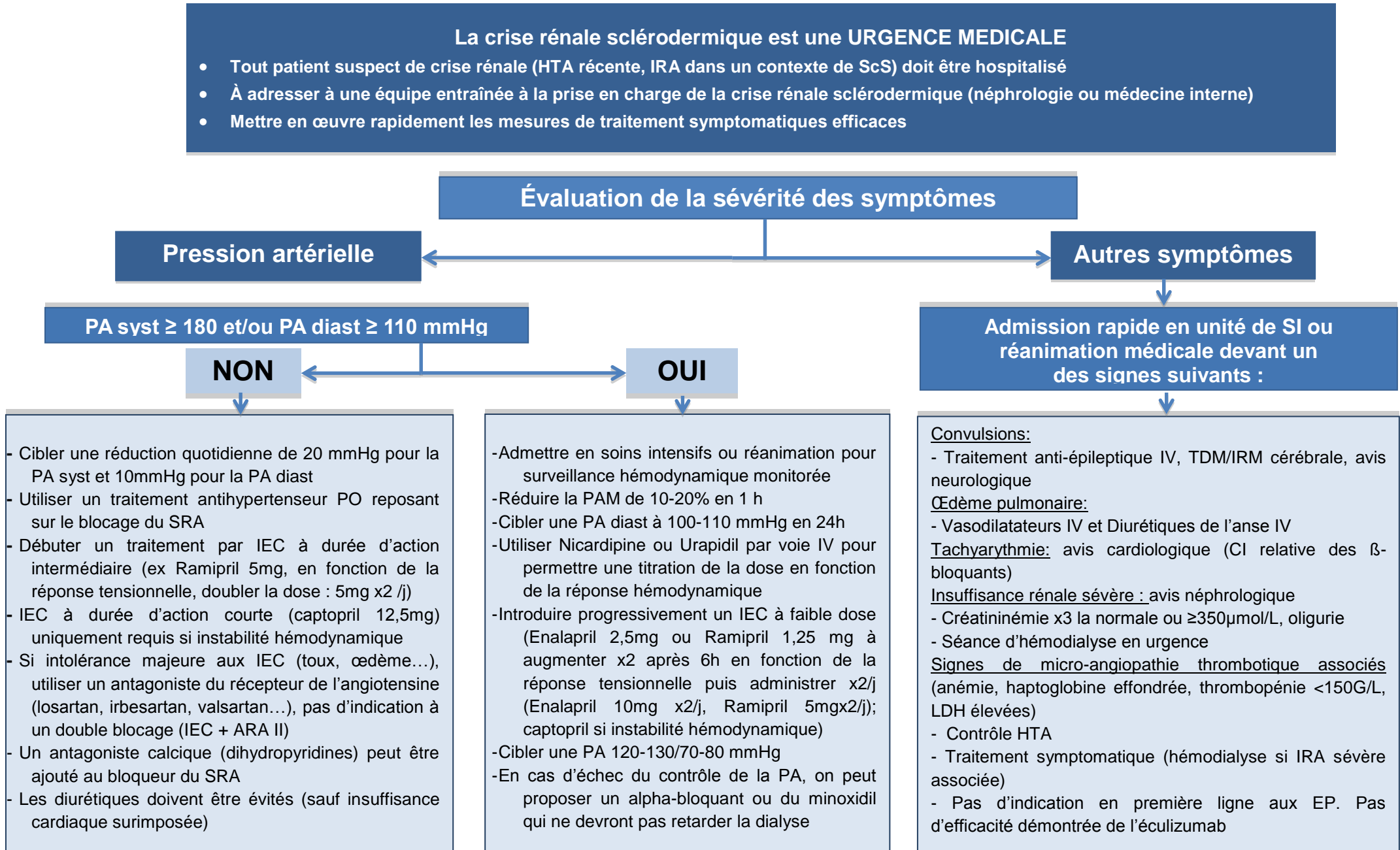
♣ Mesures symptomatiques :

- Traitement de l'hyperkaliémie, épuration extra-rénale si nécessaire.

♣ Traitements spécifiques :

- Adresser aux spécialistes de référence ou confier à des centres de référence régionaux ou nationaux des maladies rares (ou centres de compétences).

Figure A: Prise en charge de la crise rénale sclérodermique



PA : pression artérielle ; PO : per-os ; RSA : système rénine-angiotensine ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ARA II : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II ; PAM : pression artérielle moyenne ; IV : intraveineux ; TDM : tomodensitométrie ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; CI : contre-indication ; IV : intraveineux ; HTA : hypertension artérielle ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; EP : échange plasmatique ; LDH : lactate déshydrogénase

II. Situation d'urgence 2 : Décompensation cardiaque droite sur hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

La dyspnée est le maître symptôme, elle s'installe souvent progressivement et insidieusement.

Parfois, l'HTAP se révèle brutalement, à l'occasion d'un effort par exemple (possible syncope d'effort), à l'occasion d'un séjour en altitude ou à l'occasion de la prise d'anti-inflammatoires. Il peut s'agir d'une dyspnée de classe IV avec des signes de décompensation cardiaque droite.

En cas de décompensation cardiaque droite sur HTAP, le tableau clinique est évident associant : œdèmes des membres inférieurs, hépatalgies, reflux hépato-jugulaire chez un patient ayant une HTAP connue. Le risque est à la défaillance cardiaque et à la syncope. Si elle n'est pas inaugurale, l'évolution d'un tel tableau clinique peut être suraiguë avec un choc sur défaillance cardiaque ou troubles de conscience.

1. Mesures diagnostiques en urgence

♣ Éléments cliniques du diagnostic :

- Signes cliniques de décompensation cardiaque droite chez un patient ayant une HTAP connue et traitée
- La décompensation cardiaque droite peut être parfois révélatrice de l'HTAP

♣ Évaluer la gravité :

- Signes de détresse respiratoire, hypoxie, syncope, angor fonctionnel
- Dosage du BNP ou du NT-proBNP

♣ Explorations en urgence :

- **Si le diagnostic d'HTAP n'est pas connu**, le diagnostic est suspecté à l'échocardiographie qui retrouve une dilatation des cavités droites ainsi qu'une PA pulmonaire (PAP) élevée sans signe d'embolie pulmonaire (HTP post-embolique).

Attention :

Dans ce contexte, l'**angioscanner** permet d'évaluer la maladie thrombo-embolique (MTE). Il est impératif d'utiliser un **produit de contraste hypo-osmolaire en injection lente** en raison de l'existence d'un risque de désamorçage de la pompe cardiaque en cas de PAP très élevée.

Intégré à un bilan exhaustif, non adapté au contexte de l'urgence, le cathétérisme cardiaque droit est nécessaire pour affirmer le diagnostic et diriger le patient dans la filière de soins la plus adaptée à son sous-groupe de gravité.

Si l'HTAP est connue, l'échocardiographie va évaluer les signes de gravité immédiats. Il n'y a pas d'indication à réaliser un cathétérisme cardiaque droit en urgence.

Mesures thérapeutiques immédiates :

♣ Mesures symptomatiques :

- Limiter les efforts du patient et tout évènement susceptible d'augmenter le débit cardiaque (tolérance à l'augmentation de la postcharge, mais débit limité par la précharge ne pouvant amortir les variations du retour veineux) ou à l'inverse lié à une hypovolémie pouvant majorer ou être à l'origine d'une hypoperfusion coronaire.
- Oxygénothérapie, diurétiques selon la clinique.
- Bien s'assurer si l'HTAP est connue et traitée qu'il n'y ait pas eu d'arrêts intempestifs des traitements.
- Une échographie de la veine cave permettra d'évaluer l'indication des diurétiques à fortes doses (parfois des doses allant jusqu'à 1,5 ou 2 gr /24h de furosémide – 40 mg de bumétanide sont nécessaires).
- Traitement préventif par héparine de bas poids moléculaire pour prévenir la MTE, mais le bénéfice de l'hypocoagulation est discuté dans l'HTAP associée à la sclérodermie et, d'autre part, il existe un risque d'hémorragie digestive sur télangiectasies.
- Après prise en charge aux urgences, le traitement nécessitera la discussion de l'adaptation du traitement anti-HTAP spécifique : adresser le patient à un centre spécialisé tel un centre de référence ou de compétences de l'HTAP.

♣ Traitements spécifiques :

- Amines vasoactives si défaillance cardiaque et à faibles volumes de remplissage.
- Transfert vers un centre de référence ou de compétences pour discussion d'un traitement par antagonistes des récepteurs de l'endothéline, par inhibiteurs de la phosphodiesterase V ou par prostacycline (ou en combinaison).
- **Discussion d'une greffe bipulmonaire en extrême urgence.**

III. Situation d'urgence 3 : Décompensation aiguë d'une fibrose pulmonaire

L'urgence est à l'oxygénation par oxygénothérapie à haut débit ou par ventilation mécanique non-invasive ou invasive.

L'HTAP pouvant être sous-jacente chez un patient naïf et donc non traité, il existe une grande prudence et donc des similitudes dans l'approche ventilatoire en urgence avec la situation d'urgence 2.

1. Mesures diagnostiques en urgence

♣ Eléments cliniques du diagnostic :

Aggravation d'une dyspnée si fibrose pulmonaire connue, cyanose.

♣ Evaluer la gravité :

Troubles de conscience, pause respiratoire.

En cas d'aggravation respiratoire brutale, chez un patient sclérodermique avec une fibrose pulmonaire connue, chercher :

- Une surinfection bronchique ou pulmonaire ;
- Une embolie pulmonaire ;
- Une décompensation cardiaque gauche ou globale ;
- L'apparition ou l'exacerbation d'une HTP sévère sur fibrose ;

Si pas d'embolie, pas de surinfection et pas d'apparition d'une HTP, discuter une exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire.

♣ Explorations en urgence :

Dans le cadre des recommandations d'évaluation des étiologies évoquées dans le paragraphe précédent, l'évaluation des gaz du sang et l'imagerie par scanner thoracique (plus ou moins injecté) sont habituels.

2. Mesures thérapeutiques immédiates

♣ Mesures symptomatiques :

- Oxygénation par l'intermédiaire d'un dispositif adapté au débit d'oxygène, éventuellement par ventilation mécanique non-invasive voire intubation et ventilation invasive.
- Kinésithérapie respiratoire en cas d'encombrement bronchique.
- Antibiothérapie en cas de suspicion d'infection.

♣ Traitements spécifiques :

- Les traitements spécifiques doivent être discutés avec des spécialistes dans un centre de référence ou un centre de compétences pour maladies rares.
- Pas de traitement spécifique en urgence, stabilisation symptomatique et évaluation de la profondeur des signes de ScS.
- Si exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire avec SDRA : envisager une corticothérapie à fortes doses après discussion avec un centre de référence ou de compétences de la ScS.

IV. Situation d'urgence 4 : hémorragie digestive

Elle peut survenir sur des ulcérations œsophagiennes ou sur télangiectasies gastriques, duodénales, voire du grêle ou du colon.

1. Mesures diagnostiques en urgence

♣ Eléments cliniques du diagnostic :

Anémie sur hémorragie digestive.

♣ Evaluer la gravité :

- Etat hémodynamique ;
- Critère de gravité : estomac « pastèque » évalué en fibroscopie gastrique.

♣ Explorations en urgence :

- NFS-plaquettes, hémocrite, bilan pré-transfusionnel ;
- Endoscopie en urgence : confirme le diagnostic et permet le traitement ;
- Symptomatique (laser si télangiectasies).

2. Mesures thérapeutiques immédiates

♣ Mesures symptomatiques :

- Transfusion globulaire si nécessaire ;
- Admission en soins intensifs ;
- Fer intraveineux.

♣ Traitements spécifiques :

- Traitement hémostatique par laser ;
- Résection chirurgicale antrale (si hémorragie grave sur estomac « pastèque »).

V. Situation d'urgence 5 : Décompensation d'une cardiomyopathie sclérodermique

Atteinte péricardique, myocardique ou plus rarement endocardique.

- Le plus souvent, secondaire à une HTAP ou à une HTP secondaire à une fibrose pulmonaire à l'origine d'une dilatation progressive des cavités droites, aboutissant parfois à un tableau d'insuffisance cardiaque droite.
- Parfois primitive, spécifique de la ScS, souvent peu symptomatique.

Habituellement il n'existe pas d'atteinte des troncs coronaires, mais la réserve coronaire est déficiente avec une incapacité fonctionnelle de la microcirculation à s'adapter à l'augmentation du travail cardiaque, provoquant une ischémie myocardique, avec risque de trouble de la conduction ou du rythme.

1. Mesures diagnostiques en urgence

♣ Eléments cliniques du diagnostic :

L'expression clinique est variable :

- Absence de symptôme ou douleur thoracique, à coronaires saines, troubles du rythme ou de la conduction
- Lorsque la fibrose myocardique touche les cavités gauches : altération fréquente de la fonction diastolique ventriculaire avec une fonction systolique longtemps conservée
- Dosage du peptide natriurétique de type B (Brain Natriuretic Peptide) : BNP / NT-proBNP

♣ Evaluer la gravité :

- Dyspnée de type IV de la classification fonctionnelle des cardiopathies selon la New York Heart Association (NYHA)
- Cyanose
- Défaillance cardiaque droite ou gauche
- Recherche d'un trouble du rythme ventriculaire, d'un trouble de conduction (risque de mort subite)

♣ Explorations en urgence :

- ECG
- Echocardiographie
- Dosage du peptide natriurétique de type B (BNP / NT-proBNP)
- Troponine

Coronarographie selon la présentation clinique, les données biologiques et électriques (le plus souvent normale, l'atteinte cardiaque de la sclérodémie étant souvent microcirculatoire).

Mesures thérapeutiques immédiates :

♣ Monitoring :

ECG continu: risques élevés de troubles du rythme cardiaque. Surveillance électrocardiographique continue en unité de soins intensifs cardiologiques ou en réanimation.

♣ Mesures symptomatiques :

Mesures habituelles : régime pauvre en sel, inhibiteurs d'enzyme de conversion de l'angiotensine II, diurétiques.

Les inhibiteurs calciques de la famille des dihydropyridines peuvent améliorer la perfusion myocardique.

♣ Traitements spécifiques :

Adresser le patient à des spécialistes des centres de référence ou de compétences pour un bilan de l'ensemble des atteintes potentielles du SMA.

VI. Situation d'urgence 6 : trouble de la motilité digestive

L'expression clinique dépend du niveau principal d'atteinte :

- Œsophage (75 à 90 % des patients) : pyrosis, dysphagie, œsophagite peptique ;
- Estomac (50% des patients) : impression précoce de satiété, nausées, vomissements, ballonnements ;
- Intestin grêle (40 à 70 % des patients) : diarrhée, constipation, distension digestive, syndrome de malabsorption, pullulation microbienne, syndrome pseudo-obstructif ;
- Colon (20 à 50% des patients) : distension colique, constipation, syndrome pseudo-obstructif.

1. Mesures diagnostiques en urgence

- ♣ Eléments cliniques du diagnostic :

Etat sub-occlusif ou occlusif.

- ♣ Evaluer la gravité :

Complications : fécalome, perforations, volvulus, colectasie, infarctus digestif.

- ♣ Explorations en urgence :

La radiographie d'abdomen sans préparation (ASP) permet de rechercher des signes d'occlusion, de stase stercorale, mais le scanner abdominal est beaucoup plus performant.

2. Mesures thérapeutiques immédiates

- ♣ Monitoring :

Surveillance du transit intestinal, se méfier d'une fausse diarrhée sur constipation chronique, s'assurer de l'absence de fécalome obstructif.

- ♣ Mesures symptomatiques :

Attention : Éliminer une obstruction sur fécalome.

- Si syndrome pseudo-obstructif ou constipation opiniâtre avec distension digestive : l'octréotide (dose initiale conseillée 50 µg x2/j, à augmenter si réponse clinique insuffisante sans dépasser 100 µg x2/j) peut donner de bons résultats.
- Si atteinte colique : hospitalisation (parfois prolongée), évacuation manuelle si fécalome obstructif, utilisation de laxatifs, de lavements en association à un régime riche en fibres.
- Des complications graves peuvent survenir à type de perforation stercorale, de volvulus, de colectasie, voire d'infarctus digestif.
- Les médicaments prokinétiques sont peu efficaces.

- ♣ Traitements spécifiques :

Adresser le patient à des spécialistes des centres de référence ou de compétences maladies rares auto-immunes pour bilan de l'ensemble des atteintes viscérales.

B. Précautions médicamenteuses (interactions possibles, contre-indications, précautions d'emploi...)

Ne jamais arrêter brutalement les traitements de l'HTAP (sildénafil, tadalafil, bosentan, ambrisentan, séléxipag, époprosténol intra-veineux, tréprostinil sous-cutané, iloprost aérosol) : risque de décompensation cardiaque.

Chez les patients traités par un inhibiteur de phosphodiesterase V (sildénafil, tadalafil) pour HTAP : risque majeur de choc vasoplégique, si le patient est traité par dérivés nitrés ou analogues.

C. Précautions techniques et prévention des complications

- L'atteinte systémique, notamment pulmonaire ou cardiaque, est en mesure de limiter les indications d'anesthésie générale (AG) et nécessite une grande vigilance dans le choix du mode et des paramètres de ventilation invasive ou non.
- Les indications d'AG doivent être discutées et mises en perspective d'éventuelles directives anticipées.
- Pour la réalisation de certains gestes indiquant une AG, privilégier les techniques alternatives (anesthésie loco-régionale, anesthésie à objectif de concentration).
- Abords vasculaires veineux : perfusion périphérique souvent difficile, avec recours fréquent à la mise en place de voies veineuses centrales.
- Abords vasculaires artériels : risque significatif d'ischémie digitale ou de l'éminence thénar lors de la mise en place de cathéters radiaux : réaliser un test d'Allen et discuter d'un abord premier par voie fémorale malgré un risque infectieux plus élevé.
- Les amines vasopressives sont grevées d'un risque élevé de vasoconstriction digitale et de nécrose digitale.
- Intubation endotrachéale potentiellement difficile (microstomie, raideur cervicale). Anticiper la procédure d'intubation difficile avec des opérateurs expérimentés: diamètre inférieur de sonde, mandrin béquillé type Eichmann, vidéo-laryngoscopie, fibroscopie.
- Surveillance particulière du patient au décours immédiat d'une extubation (haut risque de fausse route, liée au reflux gastro-oesophagien).
- En réanimation, chez un patient non intubé, surtout lors de la reprise de l'alimentation orale :
 - o Prévenir un reflux gastro-œsophagien, car risque majeur de pneumopathie d'inhalation.
 - o Si le patient souffre d'un reflux sévère, maintenir une position proclive semi assise à 45°.
 - o Support nutritionnel par voie entérale préférentielle. La mise en place de la sonde gastrique peut être rendue difficile par les troubles de la motilité œsophagienne et doit parfois être insérée lors d'une fibroscopie gastrique.
 - o Kinésithérapie passive chez les patients sédatisés, puis active dès que possible afin de prévenir les rétractions articulaires et l'amyotrophie

D. Don d'organes et de tissus

Dans l'état actuel des connaissances, le don de certains organes et tissus peut être possible en fonction de l'évaluation de chaque cas.

1. Risque de transmission de la maladie

En l'absence d'éléments dans la littérature, la cause exacte de la maladie étant liée à une réaction auto-immune dont on ne connaît pas les facteurs déclenchants, il n'est pas possible de se prononcer sur ce risque.

Les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs au long cours (cyclophosphamide, méthotrexate, mycophénolate mofétil, azathioprine...) entraînent une baisse de la réponse immune du donneur à certaines maladies infectieuses transmissibles (aiguës ou non), avec un risque de réactions sérologiques retardées ou faibles difficiles à diagnostiquer. Le recours au dépistage génomique viral est la solution.

2. Don d'organes : selon la forme

- ScS cutanée limitée : pas de contre-indication pour le don de foie (en l'absence de cirrhose biliaire primitive associée) et de pancréas. Pour les autres organes, une évaluation soigneuse est requise.
- ScS cutanée diffuse: la validation pour le don d'organe doit être plus prudente ; les prélèvements hépatique et pancréatique peuvent être envisagés. Surtout ne pas sous-estimer la possibilité d'une atteinte rénale, le prélèvement de reins est alors impossible.

Certains travaux mettent en évidence que même asymptomatiques, 69% des cœurs et 50% des reins (la biopsie préimplantatoire est souvent préconisée) sont touchés par la maladie. La décision de greffe repose donc sur l'estimation par l'équipe du risque encouru par le receveur par rapport au bénéfice attendu de la greffe (bénéfices & risques).

3. Don de tissus :

Le guide européen contre-indique la ScS pour le prélèvement osseux et d'épiderme. Il semble raisonnable aussi de contre-indiquer les dons de tissu vasculaire et de valves cardiaques également. Les risques inhérents aux traitements au long cours suivis par le donneur sont à connaître et à intégrer dans la réflexion.

Le prélèvement de cornées est possible sauf en cas d'association avec un syndrome de Sjögren sévère avec atteinte cornéenne. Il semble alors raisonnable de contre-indiquer le prélèvement sauf avis ophtalmologique préalable.

Services de régulation et d'appui en région (SRA) de l'ABM : numéros des quatre territoires de régulation (24h sur 24h)

SRA Nord Est	09 69 32 50 20
SRA Sud Est / Océan Indien	09 69 32 50 30
SRA Grand Ouest	09 69 32 50 80
SRA Ile de France / Centre/ Les Antilles / Guyane	09 69 32 50 90

ANNEXE 8. Liste des centres de référence et de compétences de l'Hypertension Pulmonaire

Centre de référence, site coordonnateur	Kremlin-Bicêtre, AP-HP, Paris	HUMBERT	Marc
Centre de référence, site constitutif	Plessis-Robinson	FADEL	Elie
Centre de compétences	Bordeaux, CHU	DROMER	Claire
Centre de compétences	Brest, CHU	TROMEUR	Cécile
Centre de compétences	Caen, CHU	BERGOT	Emmanuel
Centre de compétences	Clermont-Ferrand, CHU	DAUPHIN	Claire
Centre de compétences	Dijon, CHU	BONNIAUD	Philippe
Centre de compétences	Fort de France, CHU	INAMO	Jocelyn
Centre de compétences	Grenoble, CHU	PISON	Christophe
Centre de compétences	Lille, CHU	De GROOTE	Pascal
Centre de compétences	Limoges, CHU	PALAT	Sylvain
Centre de compétences	Lyon, CHU	MORNEX	Jean-François
Centre de compétences	Marseille AP-HM	REYNAUD-GAUBERT	Martine
Centre de compétences	Montpellier, CHU	BOURDIN	Arnaud
Centre de compétences	Nancy, CHU	CHAOUAT	Ari
Centre de compétences	Nantes, CHU	HOREAU-LANGLARD	Delphine
Centre de compétences	Necker, AP-HP, Paris	BONNET	Damien
Centre de compétences	Nice, CHU	MOCERI	Pamela
Centre de compétences	Poitiers, CHU	ROBLOT	Pascal
Centre de compétences	Reims, CHU	MAURAN	Pierre

Centre de compétences	Rennes, CHU	CHABANNE	Céline
Centre de compétences	Rouen, CHU	BAUER	Fabrice
Centre de compétences	Saint-Etienne, CHU	BERTOLETTI	Laurent
Centre de compétences	Saint-Pierre, CHU Ile de la Réunion	POUBEAU	Patrice
Centre de compétences	Strasbourg, CHU	CANUET	Matthieu
Centre de compétences	Toulouse, CHU	TETU	Laurent
Centre de compétences	Tours, CHU	MAGRO	Pascal

ANNEXE 9. Liste des centres de référence et de compétences FAI²R pour les Maladies Auto-immunes Systémiques

Centres de Référence			
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest (site coordonnateur)	Lille, CHU	HACHULLA	Eric
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest (site constitutif)	Brest, CHU	DEVAUCHELLE	Valérie
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'Est et du Sud-Ouest (site coordonnateur)	Strasbourg, CHU	MARTIN	Thierry
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'Est et du Sud-Ouest (site constitutif)	Bordeaux, CHU	RICHEZ	Christophe
Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares (site coordonnateur)	La Pitié Salpêtrière, AP-HP, Paris	AMOURA	Zahir
Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares (site constitutif)	Fort de France, CHU	DELIGNY	Christophe
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile de France (site coordonnateur)	Cochin, AP-HP, Paris	MOUTHON	Luc
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile de France (site constitutif)	La Pitié Salpêtrière, AP-HP, Paris	CACOUB	Patrice
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile de France (site constitutif)	Kremlin-Bicêtre, AP-HP, Paris	MARIETTE	Xavier
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile de France (site constitutif)	Saint-Louis, AP-HP, Paris	FARGE	Dominique
Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes de l'enfant RAISE (site coordonnateur)	Necker, AP-HP, Paris	QUARTIER-DIT-MAIRE	Pierre
Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes de l'enfant RAISE (site constitutif)	Lyon, CHU	BELOT	Alexandre
Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes de l'enfant RAISE (site constitutif)	Robert Debré, AP-HP, Paris	MEINZER	Ulrich
Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes de l'enfant RAISE (site constitutif)	Cochin, AP-HP, Paris	WIPFF	Julien

Centres de Compétences ADULTES			
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Angers, CHU	LAVIGNE	Christian
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Amiens, CHU	DUHAUT	Pierre
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Annecy-Genevois, CH	BEREZNE	Alice
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Besançon, CHRU	MAGY-BERTRAND	Nadine
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Boulogne-sur-Mer, CHU	BATAILLE	Pierre
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Caen, CHU	AOUBA	Achille
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Clermont-Ferrand, CHU	AUMAITRE	Olivier
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Colmar, CH	KIEFFER	Pierre
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Créteil, AP-HP	GODEAU	Bertrand
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Dijon, CHU	BONNOTTE	Bernard
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Tours, CHU	DIOT	Élisabeth
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Grenoble, CHU	BOUILLET	Laurence
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Guadeloupe, CHU	CORDEL	Nadège
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Saint-Denis, CHU Ile de la Réunion,	RAFFRAY	Loïc
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Limoges, CHU	FAUCHAIS	Anne-Laure
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Lyon, CHU	HOT	Arnaud
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Marseille, AP-HM	HARLE	Jean-Robert
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Montpellier, CHU	MOREL	Jacques
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nancy, CHRU	WAHL	Denis

Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nantes, CHU	HAMIDOU	Mohamed
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nice, CHU	FUZIBET	Jean-Gabriel
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	UZUNHAN	Yurdagul
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	PAPO	Thomas
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, GHDCSS	ZIZA	Jean-Marc
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	KARRAS	Alexandre
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	FAIN	Olivier
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	MAHR Alfred	Dominique
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Saint-Denis, CH	LHOTE	François
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Poitiers, CHU	ROBLOT	Pascal
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Reims, CHU	PENNAFORTE	Jean-Loup
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Rennes, CHU	JEGO	Patrick
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Rouen, CHU	LEVESQUE	Hervé
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Saint-Étienne, CHU	CATHEBRAS	Pascal
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Toulouse, CHU	CHAUVEAU	Dominique
Centre de compétences adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Valenciennes, CH	QUEMENEUR	Thomas
Centres de Compétences PÉDIATRIQUES			
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Amiens	DJEDDI	Djamal
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Angers	PELLIER	Isabelle
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Belfort	LOHSE	Anne
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Besançon	BALLOT-SCHMIT	Claire

Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Brest	DEVAUCHELLE	Valérie
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Grenoble	BARBIER	Catherine
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Marne-la-Vallée	AGBO-KPATI	Placide
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Marseille	JURQUET	Anne-Laure
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Montpellier	JEZIORSKI	Éric
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Nantes	LACROIX	Sylvie
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Orléans	TALMUD	Déborah
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Poitiers	SOLAU-GERVAIS	Élisabeth
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Rouen	GRALL-LEROSEY	Martine
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Toulouse	PAJOT	Christine
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Villefranche-sur-Saône	REMY-PICCOLO	Vanessa
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Bordeaux	PILLET	Pascal
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Caen	DESDOITS	Alexandra
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Clermont-Ferrand	MERLIN	Étienne
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Dijon	BOTTOLLIER	Élodie

Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Lille	REUMAUX	Héloïse
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Martinique	HATCHUEL	Yves
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Nancy	LEMELLE	Irène
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Nîmes	TRAN	Tu-Anh
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Reims	PIETREMENT	Christine
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Rennes	DESPERT	Véronique
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Saint-Étienne	STEPHAN	Jean-Louis
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Strasbourg	TERZIC	Joëlle
Centre de compétences du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Tours	HOARAU	Cyrille

BIBLIOGRAPHIE

Alantar A, Cabane J, Hachulla E, Princ G, Ginisty D, Hassin M, et al. Recommendations for the care of oral involvement in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Aug;63(8):1126–33.

Avouac J, Allanore Y. Targeted immunotherapies in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Apr;32(2 Suppl 81):165–72.

Aouac J, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, Allanore Y. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Aug;51(8):1347–56.

Batal I, Domsic RT, Shafer A, Medsger TA, Kiss LP, Randhawa P, Bastacky S. Renal biopsy findings predicting outcome in scleroderma renal crisis. *Human Pathology* 2009; 40: 332–340.

Baumgartner-Nielsen J, Olesen AB. Treatment of Skin Calcifications with Intralesional Injection of Sodium Thiosulphate: A Case Series. *Acta Derm Venereol*. 2016 Feb;96(2):257–8.

Bello RJ, Cooney CM, Melamed E, Follmar K, Yenokyan G, Leatherman G, et al. The Therapeutic Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Scleroderma-Associated Raynaud's Phenomenon: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2017 Aug;69(8):1661–9.

Berard RA, Laxer RM. Pediatric Mixed Connective Tissue Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2016 May;18(5):28.

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;35:1064-72.

Bissell L-A, Anderson M, Burgess M, Chakravarty K, Coghlan G, Dumitru RB, et al. Consensus best practice pathway of the UK Systemic Sclerosis Study group: management of cardiac disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jun 1;56(6):912–21.

Bongi SM, Del Rosso A, Galluccio F, Sigismondi F, Miniati I, Conforti ML, et al. Efficacy of connective tissue massage and Mc Mennell joint manipulation in the rehabilitative treatment of the hands in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2009 Oct;28(10):1167–73.

Bongi SM, Del Rosso A, Passalacqua M, Miccio S, Cerinic MM. Manual lymph drainage improving upper extremity edema and hand function in patients with systemic sclerosis in edematous phase. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Aug;63(8):1134–41.

Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Jun;44(6):687–94.

Bruni C, Praino E, Allanore Y, Distler O, Gabrielli A, Iannone F, et al. Use of biologics and other novel therapies for the treatment of systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 May;13(5):469–82.

Chen JS, Roberts CL, Simpson JM, March LM. Pregnancy Outcomes in Women With Rare Autoimmune Diseases. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2015 Dec;67(12):3314–23.

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 Nov;20(11):1892–6.

Coirier V, Lescoat A, Fournet M, Cazalets C, Coiffier G, Jouneau S, et al. [Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: Comparison of DETECT algorithm to decisions of a multidisciplinary team, in a competence centre]. *Rev Med Interne*. 2017 Aug;38(8):502–7.

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. *Rheumatol Oxf Engl*. 2001 Sep;40(9):1038–43.

Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranel J, Dalphin J-C, et al. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur Respir Rev*. 2014 Jun;23(132):193–214.

Crincoli V, Fatone L, Fanelli M, Rotolo RP, Chialà A, Favia G, et al. Orofacial Manifestations and Temporomandibular Disorders of Systemic Scleroderma: An Observational Study. *Int J Mol Sci*. 2016 Jul 22;17(7).

Dagenais M, MacDonald D, Baron M, Hudson M, Tatibouet S, Steele R, et al. The Canadian Systemic Sclerosis Oral Health Study IV: oral radiographic manifestations in systemic sclerosis compared with the general population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015 Aug;120(2):104–11.

Del Barrio-Díaz P, Moll-Manzur C, Álvarez-Veliz S, Vera-Kellet C. Topical sodium metabisulfite for the treatment of calcinosis cutis: a promising new therapy. *Br J Dermatol*. 2016 Sep;175(3):608–11.

Del Papa N, Onida F, Zaccara E, Saporiti G, Maglione W, Tagliaferri E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation has better outcomes than conventional therapies in patients with rapidly progressive systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Jan;52(1):53–8.

Desai CS, Lee DC, Shah SJ. Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Nov;23(6):545–54.

Ekbote AV, Danda S, Zankl A, Mandal K, Maguire T, Ungerer K. Patient with mutation in the matrix metalloproteinase 2 (MMP2) gene - a case report and review of the literature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(1):40–6.

El Adssi H, Cirstea D, Virion J-M, Guillemin F, de Korwin J-D. Estimating the prevalence of systemic sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Apr;42(5):530–8.

Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, Maurer B, Riemekasten G, Leturcq T, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1217–20.

Emmanuel A. Current management of the gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Aug;13(8):461–72.

Farge D, Burt RK, Oliveira M-C, Mousseaux E, Rovira M, Marjanovic Z, et al. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases

- Working Party and collaborating partners. *Bone Marrow Transplant*. 2017 May 22;
- Fischer DJ, Patton LL. Scleroderma: oral manifestations and treatment challenges. *Spec Care Dentist*. 2000 Dec;20(6):240–4.
- Foeldvari I. Update on juvenile systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Mar;17(3):18.
- Foeldvari I, Tyndall A, Zulian F, Müller-Ladner U, Czirjak L, Denton C, et al. Juvenile and young adult-onset systemic sclerosis share the same organ involvement in adulthood: data from the EUSTAR database. *Rheumatol Oxf Engl*. 2012 Oct;51(10):1832–7.
- Francès C, Allanore Y, Cabane J, Carpentier P, Dumontier C, Hachulla E, et al. [Management of digital ulcers from systemic scleroderma]. *Presse Med*. 2008 Feb;37(2 Pt 2):271–85.
- Galiè N, Humbert M, Vachieri J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Feb;69(2):177.
- Georges C, Chassany O, Mouthon L, Tiev K, Toledano C, Meyer O, et al. Validation of French version of the Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SSc HAQ). *Clin Rheumatol*. 2005 Feb;24(1):3–10.
- Georges C, Chassany O, Toledano C, Mouthon L, Tiev K, Meyer O et al. Impact of pain in health related quality of life of patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1298-302.
- Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M, Fallahi P, Antonelli A, Ferri C. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2015 Nov;14(11):1072–8.
- Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):795–810.
- Granel B, Daumas A, Jouve E, Harlé J-R, Nguyen P-S, Chabannon C, et al. Safety, tolerability and potential efficacy of injection of autologous adipose-derived stromal vascular fraction in the fingers of patients with systemic sclerosis: an open-label phase I trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec;74(12):2175–82.
- Hachulla A-L, Launay D, Gaxotte V, de Groote P, Lamblin N, Devos P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1878–84.
- Hachulla E, de Groote P, Gressin V, Sibilia J, Diot E, Carpentier P, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun;60(6):1831–9.
- Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, Silman AJ, Baildam EM. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Feb;62(2):213–8.
- 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 Dec;54(12):3962–70.

Hunzelmann N, Moinzadeh P, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, et al. High frequency of corticosteroid and immunosuppressive therapy in patients with systemic sclerosis despite limited evidence for efficacy. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):R30.

Joly F, Amiot A, Messing B. Nutritional support in the severely compromised motility patient: when and how? *Gastroenterol Clin North Am*. 2011 Dec;40(4):845–51.

Jordan S, Distler JHW, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1188–94.

Khanna D, Denton CP, Jahreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016 Jun 25;387(10038):2630–40.

Kowal-Bielecka O, Chwiesko-Minarowska S, Bernatowicz PL, Allanore Y, Radstake T, Matucci-Cerinic M, et al. The arachidonate 5-lipoxygenase activating protein gene polymorphism is associated with the risk of scleroderma-related interstitial lung disease: a multicentre European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 May 1;56(5):844–52.

Lapinsky SE, Tram C, Mehta S, Maxwell CV. Restrictive lung disease in pregnancy. *Chest*. 2014 Feb;145(2):394–8.

Launay D, Savale L, Berezne A, Le Pavec J, Hachulla E, Mouthon L, et al. Lung and heart-lung transplantation for systemic sclerosis patients. A monocentric

experience of 13 patients, review of the literature and position paper of a multidisciplinary Working Group. *Presse Med*. 2014 Oct;43(10 Pt 2):e345-363.

Lazzaroni M-G, Cavazzana I, Colombo E, Dobrota R, Hernandez J, Hesselstrand R, et al. Malignancies in Patients with Anti-RNA Polymerase III Antibodies and Systemic Sclerosis: Analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Cohort and Possible Recommendations for Screening. *J Rheumatol*. 2017 May;44(5):639–47.

Leader DM. Scleroderma and dentistry: every dentist is a scleroderma specialist. *J Mass Dent Soc*. 2007;56(2):16–9.

LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988 Feb;15(2):202-5.

LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001 Jul;28(7):1573–6.

Lok C, Mouthon L, Ségard M, Richard MA, Guillevin L. Les ulcères digitaux de la sclérodémie systémique. *Ann Dermatol Venereol*. 2011; 138:762-8.

Maddali-Bongi S, Landi G, Galluccio F, Del Rosso A, Miniati I, Conforti ML, et al. The rehabilitation of facial involvement in systemic sclerosis: efficacy of the combination of connective tissue massage, Kabat's technique and kinesitherapy: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int*. 2011 Jul;31(7):895–901.

Martini G, Vittadello F, Kasapçopur O, Magni Manzoni S, Corona F, Duarte-Salazar C, et al. Factors affecting survival in juvenile systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2009 Feb;48(2):119–22.

Meune C, Vignaux O, Kahan A, Allanore Y. Heart involvement in systemic sclerosis: evolving concept and diagnostic methodologies. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010 Jan;103(1):46–52.

Pham P-TT, Pham P-CT, Danovitch GM, Gritsch HA, Singer J, Wallace WD, Hayashi R, Wilkinson AH. 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: 2565–2569.

Pischon N, Hoedke D, Kurth S, Lee P, Dommisch H, Steinbrecher A, et al. Increased Periodontal Attachment Loss in Patients With Systemic Sclerosis. *J Periodontol*. 2016 Jul;87(7):763–71.

Ponsoye M, Frantz C, Ruzehaji N, Nicco C, Elhai M, Ruiz B, et al. Treatment with abatacept prevents experimental dermal fibrosis and induces regression of established inflammation-driven fibrosis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Dec;75(12):2142–9.

Pope JE. The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon: a practical approach. *Drugs*. 2007;67(4):517–25.

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 Jun;44(6):1351–8.

Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980 May;23(5):581–90.

Rannou F, Boutron I, Mouthon L, Sanchez K, Tiffreau V, Hachulla E, et al. Personalized Physical Therapy Versus Usual Care for Patients With Systemic Sclerosis: A Randomized Controlled Trial.

Arthritis Care Res (Hoboken). 2017 Jul;69(7):1050–9.

Rannou F, Poiraudreau S, Berezné A, Baubet T, Le-Guern V, Cabane J, et al. Assessing disability and quality of life in systemic sclerosis: construct validities of the Cochin Hand Function Scale, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Systemic Sclerosis HAQ, and Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb 15;57(1):94–102.

Sanges S, Rivière S, Mekinian A, Martin T, Le Quellec A, Chatelus E, et al. Intravenous immunoglobulins in systemic sclerosis: Data from a French nationwide cohort of 46 patients and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2017 Apr;16(4):377–84.

Schouffoer AA, Ninaber MK, Beart-van de Voorde LJJ, van der Giesen FJ, de Jong Z, Stolk J, et al. Randomized comparison of a multidisciplinary team care program with usual care in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jun;63(6):909–17.

Shah SC, Day LW, Somsouk M, Sewell JL. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Oct;38(8):925–34.

Sobanski V, Launay D, Depret S, Ducloy-Bouthors A-S, Hachulla E. Special considerations in pregnant systemic sclerosis patients. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016 Nov;12(11):1161–73.

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

Steen VD, Medsger TA. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000; 133: 600–603.

- Tack J, Carbone F, Rotondo A. Gastroparesis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015 Nov;31(6):499–505.
- Taraborelli M, Ramoni V, Brucato A, Airò P, Bajocchi G, Bellisai F, et al. Brief report: successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis: an Italian multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):1970–7.
- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Nov 15;176(10):1026–34.
- Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016 Sep;4(9):708–19.
- Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Berezné A, Agard C, Mehrenberger M, Noël L-H, Trolliet P, Frances C, Cabane J, Guillevin L, Group Français de Recherche sur le Sclérodémie GFRS. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008; 67: 110–116.
- Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Feb;44(2):145–50.
- Trainito S, Favero L, Martini G, Pedersen TK, Favero V, Herlin T, et al. Odontostomatologic involvement in juvenile localised scleroderma of the face. *J Paediatr Child Health*. 2012 Jul;48(7):572–6.
- Vandecasteele E, Drieghe B, Melsens K, Thevissen K, De Pauw M, Deschepper E, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in an unselected prospective systemic sclerosis cohort. *Eur Respir J*. 2017 May;49(5).
- van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737–47.
- 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 Apr;35(4):364–72.
- Vincent C, Agard C, Barbarot S, N'Guyen J-M, Planchon B, Durant C, et al. [Orofacial manifestations of systemic sclerosis: a study of 30 consecutive patients]. *Rev Med Interne*. 2009 Jan;30(1):5–11.
- Walker KM, Pope J, participating members of the Scleroderma Clinical Trials Consortium (SCTC), Canadian Scleroderma Research Group (CSRG). Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails--a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Aug;42(1):42–55.
- Willems LM, Vriezekolk JE, Schouffoer AA, Poole JL, Stamm TA, Boström C, et al. Effectiveness of Nonpharmacologic Interventions in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Oct;67(10):1426–39.

Yuen HK, Marlow NM, Reed SG, Mahoney S, Summerlin LM, Leite R, et al. Effect of orofacial exercises on oral aperture in adults with systemic sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2012;34(1):84–9.

Yuen HK, Weng Y, Bandyopadhyay D, Reed SG, Leite RS, Silver RM. Effect of a multi-faceted intervention on gingival health among adults with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Apr;29(2 Suppl 65):S26-32.