

Sclérodermie systémique (ScS)

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Généralités

Absence de traitement agissant sur chacun des mécanismes pathogéniques de la sclérodermie systémique (ScS) : vasculopathie, inflammation et fibrose

Il y a des traitements pour la vasculopathie et l'inflammation mais très peu de traitement anti-fibrosant

Ce cours est rédigé conformément aux recommandations publiées dans le PNDS de la ScS en 2020. Il doit être adapté aux modifications apportées au PNDS à l'avenir

Objectifs de la prise en charge :

- Limiter ou arrêter la progression de la maladie
- Tenir compte de la fragilité et la complexité du patient, de ses souhaits, de ses projets de vie
- Réduire les séquelles fonctionnelles, esthétiques
- Améliorer la qualité de vie, la vie professionnelle, l'insertion sociale, le bien être....

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Sclérodermie Systémique

CeRAINO
Centre de Référence des Maladies Auto-immunes et Systémiques Rares du Nord et du Nord-Ouest

CMR
Centre de Référence des Maladies Auto-immunes et Systémiques Rares Ile-de-France

fai2r

Filière de santé maladies rares

2017 Révision 2020

Ce PNDS a été actualisé sous la coordination des :

Pr Eric HACHULLA
Pr Luc MOUTHON

Sous l'égide des

- Centre de Référence des Maladies auto-immunes et systémiques rares du Nord et du Nord-Ouest (CeRAINO)
- Centre de Référence des Maladies auto-immunes et systémiques rares Ile-de-France

Et de la

Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares

Plan

A. Traitement des atteintes cutanées

1. Syndrome de Raynaud
2. Ulcères digitaux
3. Sclérose cutanée
4. Calcinoses

B. Traitement des complications viscérales

1. Pneumopathie infiltrante diffuse
2. Hypertension artérielle pulmonaire
3. Atteinte cardiaque
4. Atteinte digestive
5. Atteinte articulaire, péri-articulaire et musculaire
6. Crise rénale sclérodermiforme
7. Atteinte oro-faciale

A- Traitement des atteintes cutanées

1- Syndrome de Raynaud : mesures générales

Mesures non pharmacologiques	Médicaments CONTRE-INDIQUES car VASOCONSTRICTEURS
<p>Protection vis-à-vis du froid et de l'humidité: <i>port de gants, chauffeuses, gants chauffants</i> <i>utilisation de vêtements "thermiques"</i></p> <p>Protection contre les microtraumatismes: <i>aménagement du domicile, outils d'aide</i> <i>compensatoire, adaptation du poste de travail</i></p> <p>Arrêt du tabac et du cannabis</p> <p>Participation au programme d'Education Thérapeutique du Patient Sclérodermique</p>	<p>Décongestionnants nasaux : <i>pseudo-éphédrine,</i> <i>phényléphrine, phénylpropanolamine</i></p> <p>Anti-migraineux dérivés de l'ergot de seigle : <i>dihydroergotamine, ergotamine</i></p> <p>B-bloquants (per os et collyres)</p> <p>Antiparkinsonien : <i>pergolide</i></p> <p>Traitements de l'hyperprolactinémie : <i>bromocriptine,</i> <i>cabergoline, lisuride</i></p>

1- Syndrome de Raynaud : traitements pharmacologiques

En 1^{ère} intention : Inhibiteurs calciques

Seul à avoir l'AMM = **nifédipine 30 mg/j (10 mg x 3)** → *diminution de 30% du nombre de crises de Raynaud*
(possibilité de prescrire la nicardipine dans sa forme à libération prolongée LP 50 mg 2 fois/jour)

Prévenir le patient du risque d'effets indésirables les plus fréquents : œdèmes des jambes, maux de tête, sensation de chaleur du visage, vertiges, risque de baisse de la pression artérielle

En cas de Raynaud sévère avec troubles trophiques évolutif (AMM) : analogue de la prostacycline : Iloprost ILOMEDINE®

- ILOMEDINE doit être utilisé en **milieu hospitalier** dans un service disposant du personnel et de l'équipement permettant une surveillance étroite au cours du traitement.
 - Il est recommandé d'utiliser une **seringue automatique**, la voie d'administration étant périphérique ou centrale.
 - ATTENTION à avoir une **voie veineuse de qualité**, parfois difficile si fibrose (**discuter le PICCLINE ou le Port à cath**)
 - Le **contrôle de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque** doit être réalisé **avant la mise en route de la perfusion, et à chaque palier d'augmentation de dose. Penser à arrêter les inhibiteurs calciques pendant la cure.**
 - Pendant les deux à trois premiers jours de traitement, on recherche la **dose maximum bien tolérée par le patient.** Durant cette phase de recherche de dose, on commence la perfusion à une dose de 0,5 ng/kg/min pendant 30 minutes. Ensuite, on augmente la dose toutes les 30 minutes, par paliers de 0,5 ng/kg/min jusqu'à un maximum de 2,0 ng/kg/min.
 - La durée de la perfusion sera de **6 heures par jour pendant 5 jours consécutifs, en utilisant la dose maximale tolérée** déterminée pendant les premiers jours de traitement.
- La **répétition des cures** devra se faire de préférence à **intervalles de 6 à 12 semaines** (et jamais inférieurs à 4 semaines).

Si des **effets indésirables** tels que **céphalées, nausées, baisse de la pression artérielle** surviennent, réduire le débit de perfusion jusqu'à trouver la dose maximale bien tolérée. Si les effets indésirables sont sévères, interrompre la perfusion.

En 2^{ème} intention pour le syndrome de Raynaud, hors AMM, en cas de résistance ou intolérance aux inhibiteurs calciques :

1/ Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildenafil, tadalafil) : *ils constituent une alternative en cas de phénomène de Raynaud sévère si résistance ou intolérance aux inhibiteurs calciques (Utilisation hors AMM) Dispensation Hospitalière*

2/ ARA 2 (Losartan 50 mg/j) ou IEC (Enalapril 20 mg/j) : *peuvent être proposés en cas d'intolérance aux inhibiteurs calciques*

→ Problème de tolérance tensionnelle

3/ Fluoxétine 20mg/j *(Utilisation hors AMM) : est citée dans les recommandations EULAR 2017 comme une alternative en cas d'échec ou d'intolérance aux vasodilatateurs*

2- Ulcères digitaux : traitement local

Objectif : obtenir la cicatrisation et traiter les surinfections

- **Après anesthésie !**
 - locale avec crème anesthésiante Emla 5 % (utilisation dans le cadre de l'AMM) ou Xylocaïne gel à 2 % ou nébulisateur 5 % (utilisation hors AMM).
 - Si l'anesthésie locale est insuffisante, on peut avoir recours au protoxyde d'azote (Kalinox ou Méopa) (utilisation dans le cadre de l'AMM).
- Détersion mécanique si hyperkératose, fond nécrotique ou fibrineux. **Cette détersion doit être prudente en présence d'une ischémie sévère**
- Nettoyage au sérum physiologique OU avec eau et savon doux
- Pansements occlusifs adaptés au stade de cicatrisation

Un traitement symptomatique est recommandé : antalgiques, antibiotiques parfois par voie générale adaptés aux prélèvements bactériologiques en cas de plaie surinfectée

Une greffe de peau totale peut se discuter en cas d'ulcérations digitales persistantes

2- Ulcères digitaux : traitement de l'ulcération active d'origine ischémique

Analogues de la prostacycline par voie intraveineuse en 1^{ère} intention (Iloprost) : faible niveau de preuve de l'efficacité curative mais consensus favorable car est actif sur le phénomène de Raynaud, directement responsable des ulcérations (utilisation dans le cadre de l'AMM) – **cf supra**

En cas d'inefficacité ou d'intolérance (hors AMM) : **sildénafil** 20 mg x 3/jour

2- Ulcères digitaux : traitement préventif des récidives

1/ **Inhibiteurs calciques** : efficacité dans la prévention des récidives non démontrée, mais à **maintenir en traitement du phénomène de Raynaud** (*utilisation dans le cadre de l'AMM pour le phénomène de Raynaud*)

2/ **Antagoniste des récepteurs de l'endothéline = Bosentan TRACLEER®**: *AMM européenne basée sur deux études contrôlées dans la ScS, dans les formes sévères à risque d'ulcérations digitales multiples*

- *Indication (AMM):* réduction du nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de ScS et d'ulcères digitaux évolutifs.
Diminution du nombre de nouveaux ulcères mais pas d'effet curatif sur les ulcères déjà présents
- Le traitement sera initié et surveillé uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement de la sclérodémie systémique: ***prescription hospitalière, réservée aux dermatologues, pneumologues, internistes et cardiologues***
- Le traitement par bosentan sera initié à la **posologie de 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines** et la posologie sera ensuite augmentée jusqu'à la **posologie d'entretien de 125 mg deux fois par jour**
- Les **effets indésirables** les plus fréquents sont des **céphalées** (11,5%), des **œdèmes/rétentions hydrosodées** (13,2 %), des **anomalies du bilan hépatique** (10,9 %) et une **anémie** (9,9 %)
- *Le traitement avec le bosentan a été associé à des élévations dose-dépendantes des aminotransférases hépatiques sériques et des diminutions du taux d'hémoglobine. Un **dosage d' ASAT et ALAT** est recommandé **avant le début du traitement puis tous les mois** pendant toute la durée du traitement. Il sera également pratiqué **2 semaines après toute augmentation de posologie.***

3- Sclérose cutanée

1/Methotrexate (hors AMM) : bénéfice modéré du Methotrexate (MTX) sur l'atteinte cutanée

Formes diffuses récentes de de ScS, ne pas dépasser 0,3 mg/kg/semaine par voie orale ou par voie sous-cutanée

2/Cyclophosphamide (hors AMM)

Pas d'étude directe disponible mais il existent des études observationnelles ou ciblant l'atteinte pulmonaire montrant une diminution du score cutané de Rodnan (études indirectes)

*Cependant la toxicité hématologique, la mauvaise tolérance digestive, le risque de stomite et de cystite en font un **traitement lourd pour le patient***

La solution est injectée par voie intraveineuse en perfusion. La pose d'un cathéter ou d'une chambre implantable est souvent nécessaire

A considérer en cas de **formes cutanées sévères d'emblée**

3- Sclérose cutanée

3/Mycophenolate 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 d'études contrôlées dans l'atteinte pulmonaire

Le groupe de travail du PNDS 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 (*utilisation hors AMM*)

3- Sclérose cutanée : place de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Si forme cutanée diffuse rapidement progressive et en échec d'une première ligne d'immunosuppresseur, sujet < 65 ans, discuter l'indication d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques autologue (réseau MATHEC, RCP nationale)

Indication sur l'atteinte cutanée diffuse:

- **âge entre 18 et 65 ans** ; *certaines indications pédiatriques, notamment chez l'adolescent, peuvent être discutées* comme options thérapeutiques par un panel d'experts, incluant pédiatres hématologues et spécialistes de la ScS
- **SSc diffuse** répondant aux **critères diagnostics proposés par ACR/EULAR 2013** avec :
 - une **durée de la maladie** depuis les premières manifestations viscérales (cutanées, cardiaques, digestives, pulmonaires ou rénales) hors Raynaud **inférieure à 2 ans**
 - un score de Rodnan modifié (mRSS) **supérieur à 20**
 - une vitesse de sédimentation > 25 mm ou un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dL, non expliquée par d'autres causes que l'évolutivité de la ScS

Dans les formes cutanées sévères d'emblée, le cyclophosphamide, le MMF ou l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (3 essais randomisés successifs ont montré que l'intensification thérapeutique et l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques permettaient d'obtenir une régression significative de l'atteinte cutanée clinique et histologique) **sont à considérer d'emblée (à discuter en RCP)**

4- Calcinoses sous-cutanées

Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité

En cas de poussée inflammatoire : colchicine (*hors AMM*) ou thiosulfate de sodium topique
Exérèse chirurgicale en cas d'important retentissement fonctionnel

B- Traitement des complications viscérales

1- Pneumopathie interstitielle diffuse

Progression évaluée sur les 24 derniers mois :

- diminution relative de la CVF > 10% de la valeur prédite
- diminution relative de la CVF de 5 à 10% de la valeur prédite AVEC majoration des symptômes respiratoires OU extension de la fibrose sur scanner
- majoration des symptômes respiratoires ET extension de la fibrose sur scanner

Sévérité évaluée par classification de Goh :

- PID limitée : anomalies scannographiques < 20% de la surface pulmonaire (ou CVF \geq 70% lorsque *l'extension scanographique est indéterminée*)
- PID étendue : anomalies scannographiques > 20% de la surface pulmonaire
Si extension scanographique indéterminée : PID étendue si CVF < 70%

Sur consensus d'experts, il est recommandé de traiter les patients ayant une progression OU dont la PID est sévère d'emblée

Ne pas oublier !

- **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
- **Optimisation du traitement du reflux gastro-œsophagien**
- **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 $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ (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 +++**
- 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

1- Pneumopathie interstitielle diffuse

Objectif : stabilisation de la dégradation de la CVF voire amélioration

1^{ère} intention :

- **MMF** 1500 mg matin et soir pour 2 ans (hors AMM) : *MMF a montré une non-infériorité dans une étude randomisée réalisée versus cyclophosphamide par voie orale et peut être une alternative en traitement de 1^{ère} ligne*
- **Cyclophosphamide IV d'emblée** : si formes rapidement évolutives ou de mauvais pronostic (forme étendue)

2^{ème} intention : **cyclophosphamide IV** toutes les 4 semaines pendant 1 an (12 cures) (hors AMM)

3^{ème} intention : chez les patients en échec des traitements par cyclophosphamide et/ou MMF, l'utilisation du **rituximab** doit faire l'objet d'une discussion en RCP (hors AMM)

Corticothérapie générale <15 mg/J : traitement adjuvant à la phase précoce, en association avec cyclophosphamide ou MMF

En cas de stabilisation ou d'amélioration, le traitement immunosuppresseur doit être poursuivi au moins 2 ans (sauf 12 mois pour le cyclophosphamide, qui doit être relayé par azathioprine ou MMF)

1- Pneumopathie interstitielle diffuse

Nintedanib : Inhibiteur de tyrosine kinase, utilisé dans la fibrose pulmonaire idiopathique (AMM)

A la dose de 150 mg matin et soir, il est capable de freiner la dégradation de la CVF chez les patients ayant une PID avec signes de fibrose touchant au moins 10% du parenchyme pulmonaire.

Le nintédanib **peut être associé aux immunosuppresseurs**, notamment le MMF (avantage +).

Ses **effets secondaires fréquents** (diarrhées, perturbations du bilan hépatique) peuvent être un facteur limitant mais peuvent faire l'objet, pour la diarrhée, d'un traitement symptomatique.

Le nintédanib n'est pour l'instant approuvé que dans la fibrose pulmonaire idiopathique (hors AMM pour la ScS, mais en cours de demande). Sa prescription en France est possible si réalisé par un Expert de pneumologie

1- Pneumopathie interstitielle diffuse

Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

3 essais contrôlés randomisés nommés ASSIST, ASTIS et SCOT ont démontré une supériorité de la greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques comparée au traitement standard par bolus de cyclophosphamide en terme de survie globale et survie sans événement respiratoire, rénal ou cardiaque

→ en faisant la **meilleure option pour les patients présentant une ScS sévère ou rapidement progressive**

Il s'agit d'une procédure « lourde » avec des **effets indésirables graves, essentiellement pulmonaires et cardiaques, réservée aux centres experts**

1- Pneumopathie interstitielle diffuse

Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques – Indication sur les atteintes viscérales – Réseau MATHEC (RCP)

- **âge entre 18 et 65 ans** ; *certaines indications pédiatriques, notamment chez l'adolescent, peuvent être discutées* comme options thérapeutiques par un panel d'experts, incluant pédiatres hématologues et spécialistes de la ScS
- **SSc limitée ou diffuse** répondant aux **critères diagnostics proposés par ACR/EULAR 2013** avec :
 - **Une durée de la maladie** depuis les premières manifestations viscérales (cutanées, cardiaques, digestives, pulmonaires ou rénales) hors Raynaud **inférieure à 5 ans**
 - ET un **score de Rodnan modifié (mRSS) supérieur à 15**
 - ET une **atteinte viscérale sévère ou s'aggravant sur les 6 derniers mois** :
 - atteinte pulmonaire : une DLCO et/ou CVF inférieure à 80 % de la valeur théorique et atteinte interstitielle pulmonaire (atteinte bronchiolaire, plages de verre dépoli ou fibrose) sur la radiographie thoracique ou le scanner thoracique à haute résolution en coupes millimétriques
 - atteinte rénale : hypertension artérielle, anomalies urinaires persistantes (protéinurie, hématurie, cylindres), anémie hémolytique micro-angiopathique, insuffisance rénale de novo, toute cause non liée à la SSc ayant été éliminée
 - atteinte cardiaque : troubles du rythme auriculaires ou ventriculaires (épisodes récidivants de fibrillation ou flutter auriculaires)

1- Pneumopathie interstitielle diffuse

Transplantation (cardio)pulmonaire ?

Souvent la dernière solution dans une maladie avancée

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 transplantation 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

2- Hypertension artérielle pulmonaire

Adresser à un centre de référence ! (Sur l'APHM : Pr Gilbert Habib Hôpital de la Timone Service de Cardiologie 13005 MARSEILLE & Pr Martine Reynaud-Gaubert Hôpital Nord Service de Pneumologie 13915 MARSEILLE)

Traitement spécifique indiqué en cas d'hypertension artérielle pulmonaire du groupe 1.4 (HTAP des connectivites), confirmée par un cathétérisme cardiaque droit

Les traitements ciblés de l'HTAP n'ont été étudiés et ne sont donc indiqués qu'en cas de PAPm \geq 25 mmHg, de PAPO \leq 15 mmHg et de RVP \geq 3UW

En discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) : La stratégie thérapeutique d'une HTAP doit être établie par le centre de référence ou dans un centre de compétence

Cette partie est basée sur le PNDS 2020 sur l'HTAP.
Elle pourra évoluer en fonction des modifications du PNDS.



2- HTAP : Traitements ciblés

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE)

Bosentan (antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline ETA et ETB)- AMM

Surveillance mensuelle du bilan hépatique : principale toxicité, environ 7% des cas, réversible à l'arrêt du traitement ou après réduction de posologie. Contre-indication en cas d'élévation initiale des transaminases > 3N

NFS à 1 mois du début du traitement : *cas d'anémies induites par le traitement*

Rappel : bénéfique sur la prévention secondaire des ulcérations digitales → **en 1^{ère} intention en cas de maladie ulcéreuse digitale sévère associée à HTAP**

Ambrisentan (antagoniste sélectif des récepteurs ETA de l'endothéline) - AMM

Efficacité prouvée dans l'HTAP associée à une connectivité en classe fonctionnelle II ou III de la NYHA.

La survenue d'une cytolyse hépatique est plus rare mais ce médicament reste contre-indiqué en cas de taux de transaminases > 3 N

Il est également recommandé un **contrôle de la NFS à 1 mois** .

L'ambrisentan est contre-indiqué en cas de fibrose pulmonaire idiopathique et **non recommandé en cas de PID étendue associée**

2- HTAP : Traitements ciblés

Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE-5)

Sildénafil, Tadalafil - AMM

Efficacité prouvée en cas d'HTAP associée à une connectivite en classe fonctionnelle II ou III de la NYHA

Par voie orale

Avantage : **aucune surveillance biologique** (aucun effet secondaire hépatique)

Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère, AVC ou infarctus du myocarde récent, perte de la vision d'un œil en rapport avec une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique

2- HTAP : Traitements ciblés

Dérivés de la prostacycline

Epoprosténol - AMM

Amélioration prouvée chez les patients en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA

L'époprosténol constitue le traitement de référence dans les formes graves d'HTAP associée à la ScS

Demi-vie très courte (3 minutes) → **Perfusion IV continue obligatoire**, à l'aide d'une pompe connectée à un cathéter veineux central tunnelisé

Initiation en milieu hospitalier

Dose optimale adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance

Effets secondaires fréquents : douleurs mandibulaires ou dans les membres inférieurs, céphalées, diarrhée, flushes, nausées et vomissements

Complications, liées à la voie veineuse centrale : thrombose, infection

L'interruption brutale du traitement (volontaire ou non) peut se compliquer de défaillance ventriculaire droite, pouvant être grave

2- HTAP : Traitements ciblés

Dérivés de la prostacycline

Tréprostinil - analogue stable de la prostacycline - hors AMM

Injection SC continue à l'aide d'une mini-pompe- *peut être difficile en cas d'atteinte cutanée abdominale*
Effets secondaires locaux fréquents : douleurs et réactions inflammatoires au point d'injection

Selexipag - agoniste sélectif des récepteurs de la prostacycline - AMM

Utilisation dans les HTAP associées aux connectivites en classe fonctionnelle NYHA II ou III, en association chez les patients insuffisamment contrôlés par ARE et/ou IPDE-5 ou en monothérapie chez les patients chez qui ces 2 dernières molécules sont contre-indiquées

Par voie orale, en 2 prises quotidiennes

La stratégie thérapeutique est établie en fonction du **risque de mortalité à 1 an**, lui-même évalué en fonction de facteurs pronostiques (*d'après le PNDS, selon les recommandations ERS/ESC*)

Facteurs pronostiques	Risque faible (< 5%)	Risque intermédiaire (5-10%)	Risque élevé (> 10%)
Signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite	Non	Non	Oui
Aggravation des symptômes	Non	Lente	Rapide
Syncopes	Non	Occasionnelles	Fréquentes
TM6 : distance parcourue	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Epreuve fonctionnelle à l'exercice	Pic VO ₂ > 15 mL/min/kg (> 65% de la valeur prédite) Pente VE/VCO ₂ < 36	Pic VO ₂ 11-15 mL/min/kg (35-65% de la valeur prédite) Pente VE/VCO ₂ 36-44,9	Pic VO ₂ < 11 mL/min/kg (< 35% de la valeur prédite) Pente VE/VCO ₂ ≥ 45
BNP Ou NT pro-BNP	< 50 ng/L < 300 ng/L	50-300 ng/L 300-1400 ng/L	> 300 ng/L > 1400 ng/L
ETT ou IRM cardiaque	Surface OD < 18 cm ² Absence d'épanchement péricardique	Surface OD 18-26 cm ² Epanchement péricardique absent ou minime	Surface OD > 26 cm ² Epanchement péricardique
Cathétérisme cardiaque droit	POD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 L/min/m ² SvO ₂ > 65%	POD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 L/min/m ² SvO ₂ 60-65%	POD > 14 mmHg IC < 2,0 L/min/m ² SvO ₂ < 60%

2- HTAP : stratégie thérapeutique (PNDS)

La conduite à tenir est établie en fonction du risque de mortalité :

Risque faible → monothérapie initiale (ARE ou IPDE-5)

Risque intermédiaire → Combinaison orale initiale (ARE + IPDE-5)

Risque élevé → Combinaison thérapeutique comprenant l'époprostenol IV (bithérapie ou trithérapie d'emblée)

Le traitement est réévalué après 3 à 6 mois de traitement :

> Si le risque est faible : poursuite du traitement à l'identique et suivi régulier

> Si le risque est intermédiaire ou élevé : combinaison thérapeutique séquentielle (adjonction d'un nouveau traitement)

2- HTAP : transplantation pulmonaire

Transplantation pulmonaire

en dernier recours au cours des HTAP sévères insuffisamment améliorée par un traitement médical maximal

L'indication de transplantation est posée systématiquement par les centres de référence ou un centre de compétences

Envisager un bilan pré-transplantation en cas de :

- Risque élevé d'emblée
- Risque intermédiaire ou élevé après 3-6 mois de traitement

Envisager l'inscription sur liste de transplantation en cas de persistance d'un risque intermédiaire à élevé 3 à 6 mois après l'intensification du traitement

3- Atteinte cardiaque

> **Péricardite symptomatique** : AINS (prudence en cas d'atteinte digestive) ou colchicine

> **Troubles du rythme et de la conduction** : pas de contre indication formelle aux bêta-bloquants mais risque d'aggravation du syndrome de Raynaud et d'apparition d'ulcérations digitales /!\ → utiliser cardiosélectifs

Bêtabloquants et amiodarone peuvent favoriser fibrose pulmonaire...

Le traitement anticoagulant est nécessaire en cas de trouble du rythme supra-ventriculaire sauf si le CHA2DS2-VASc = 0

Un trouble de conduction significatif nécessitera la mise en place d'un stimulateur cardiaque. Un avis spécialisé est nécessaire afin de définir s'il y a indication à la mise en place d'un défibrillateur...

> **Myocardite** confirmée par IRM, et symptomatique : **traitement immunosuppresseur à discuter**

Traitement cardiologique classique de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservé et avec dysfonction ventriculaire

NB: bêtabloquants aux doses maximales tolérables

4- Atteintes digestives : œsophagite et troubles moteurs œsophagiens

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

- Prises de repas fractionnées
- Arrêt tabac, alcool, thé, café, chocolat
- Règles posturales : surélévation tête du lit, pas de décubitus dans les 3h suivant les repas

Consultation auprès de l'équipe de nutrition ou auprès d'un(e) diététicien(ne)

Les séances d'ETP constituent un bon complément dans la gestion par le patient de ses troubles digestifs

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).

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) double dose

Dilatations endoscopiques en cas de sténose peptique

4- Atteintes digestives : gastroparésie et estomac pastèque

Gastroparésie

Fractionnement des repas +/- alimentation mixée

Régime à faible teneur en résidus, supplémentation vitaminique

Les prokinétiques de l'estomac : Erythromycine 125 à 250 mg 2 fois par jour

En 2^{ème} intention : métoclopramide (forme buvable) en l'absence de contre-indication neurologique et/ou électrocardiographique

Estomac pastèque

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Traitement endoscopique : plasma Argon, laser ND-YAG

4- Atteintes digestives : atteinte intestinale

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

- Agents prokinétiques (métoclopramide, dompéridone , érythromycine)
- Analogues de la somatostatine (octréotide) SC (utilisation hors AMM)

Seuls ou en association : érythromycine orale à faible dose et de l'octréotide sous-cutanée quotidienne

L'octréotide à longue durée de vie pourrait être une alternative mieux tolérée à la combinaison érythromycine-octréotide sous-cutanée quotidienne

La prise en charge nutritionnelle ne doit pas être retardée

Syndrome de malabsorption par colonisation bactérienne chronique du grêle

Une antibiothérapie orale séquentielle mensuelle alternant trois molécules antibiotiques de familles différentes, 10 à 14 jours par mois, avec périodes sans traitement, est habituellement proposée

4- Atteinte digestive : atteinte colique, rectale et anale

Constipation : mesures hygiéno-diététiques (alimentation équilibrée en fibres et en mucilages, hydratation satisfaisante, activités physiques régulières), laxatifs, lavements, prokinétiques

Equipe de nutrition et/ou diététicienne

Médicaments prokinétiques: métoclopramide, dompéridone

Prolapsus rectal et incontinence anale

Prévention de l'incontinence anale : les efforts de poussée prolongés et itératifs doivent être proscrits chez les patients ayant une constipation chronique

→ rééducation par technique de biofeedback

Prolapsus rectal : traitement chirurgical

5- Atteintes articulaires et péri-articulaires

Arthralgies et arthrites : antalgiques, AINS sur une courte durée, corticoïdes per os ou en infiltrations

Atteinte polyarticulaire inflammatoire ou formes érosives : Methotrexate, *sur accord d'expert hors AMM, par analogie avec PR*

En cas de polyarthrite réfractaire (efficacité insuffisante de l'association Corticothérapie + Methotrexate), surtout en cas de chevauchement avec PR : discuter Rituximab (anti-CD20) ou Tocilizumab (anti-IL6 Rc)

Penser aux moyens de rééducation :

- 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
- Réadaptation : entraînement aérobie, activité physique adaptée
- Prise en charge en ergothérapie et confection d'orthèses de repos ou actives si besoin

5- Atteinte musculaire

Selon le PNDS :

Ne pas traiter les formes de myopathie modérée, pauci-symptomatique

Risque de crise rénale sclérodermique en cas de corticothérapie à doses élevées

Traiter atteintes musculaires authentifiées en imagerie voire documentées histologiquement

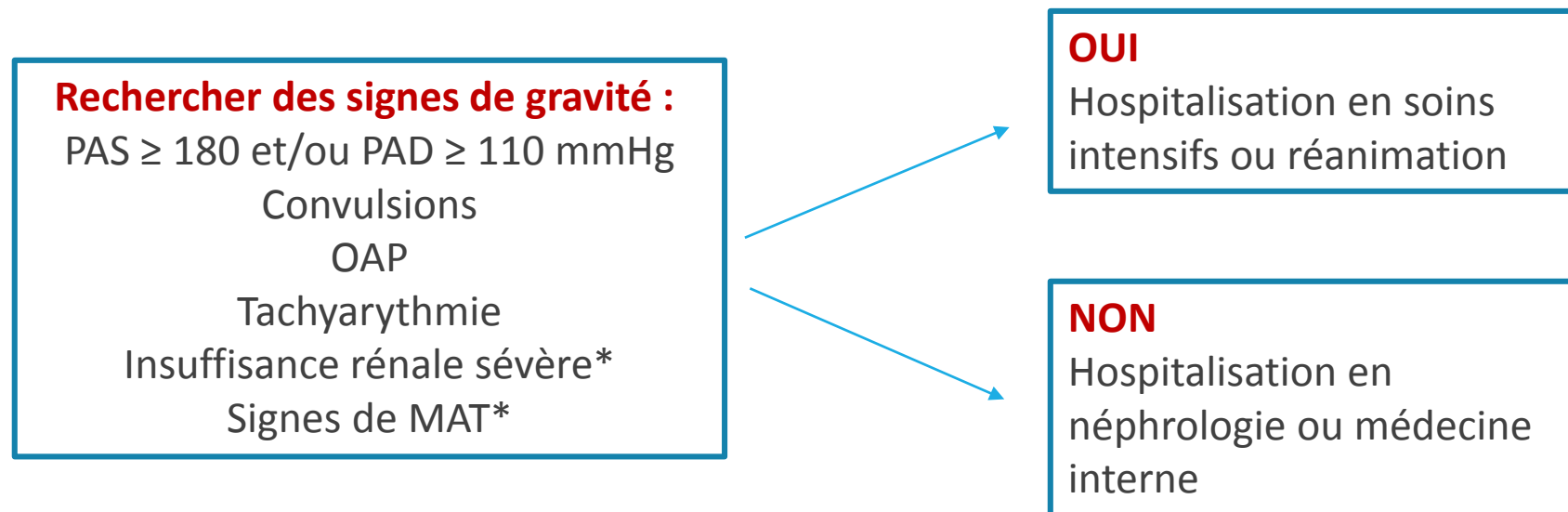
Corticothérapie < 0,5 mg/kg/j + Methotrexate +/- IgIV 2 g/kg en cure mensuelle

6- Atteinte rénale : crise rénale sclérodermique

URGENCE MEDICALE : suspectée devant IRA récente + HTA

Enjeu principal : contrôle précoce de la TA dans les 72h suivant l'instauration du traitement

Objectif : PAS < 120-130 mmHg et PAD < 70-80 mmHg



*IR sévère : oligurie, créatinine > 350 µmol/L ou x 3N

*Signes de MAT : anémie, haptoglobine effondrée, LDH élevées, thrombopénie < 150 G/L

6- Atteinte rénale : crise rénale sclérodermique

Traitement en soins intensifs ou réanimation

Objectif : réduire PAM de 10-20% en 1h et PAD 100-110 mmHg en 24h

La corticothérapie est contre indiquée

PEC de l'hypertension artérielle

Nicardipine ou Uradipil IV

Introduction IEC à faible dose Enalapril 2.5 mg ou Ramipril 1.25 mg

Doubler la dose après 6h en fonction de la réponse tensionnelle

Puis administrer 2 fois par jour : Enalapril 10 mg x 2/j ou Ramipril 5 mg x 2/j

PEC spécifique des signes de gravité :

Convulsions : imagerie cérébrale, traitement anti-épileptique, avis neuro

OAP : diurétiques de l'anse + vasodilatateurs IV

Tachyarythmie : avis cardio

Insuffisance rénale sévère : avis nephro, dialyse en urgence

Signes de MAT : contrôle de la TA

6- Atteinte rénale : crise rénale sclérodermique

Traitement en service de médecine conventionnel

Objectif : réduire PAS de 20 mmHg et PAD de 10 mmHg en 24h

PEC de l'hypertension artérielle

Introduction IEC à durée d'action intermédiaire (ex : Ramipril 5 mg)

Puis administrer 2 fois par jour en fonction de la réponse tensionnelle (ex : Ramipril 5 mg x 2/j)

En cas d'instabilité hémodynamique : IEC à durée d'action courte (ex : Captopril 12.5 mg)

En cas d'intolérance majeure aux IEC : utiliser un ARA2

La corticothérapie est contre indiquée

Dans de nombreuses études, il s'agit d'un facteur de risque de crise rénale sclérodermique si dose modérée à élevée soit > 15 mg/j de prednisone ou équivalent

Explication physiopathologique : la corticothérapie augmenterait les taux circulants d'ET-1 et/ou augmenterait l'expression des récepteurs ETA et B dans le rein

Focus : Quelle place pour la corticothérapie ?

- 1/ **A la phase œdémateuse précoce** (dysfonction endothéliale responsable d'une augmentation de la perméabilité et d'une réaction inflammatoire sans que la fibroprolifération ne se soit encore mise en place) → les corticoïdes par leur action anti-œdémateuse sont efficaces
- 2/ **En cas d'atteintes musculaires inflammatoires authentifiées**
- 3/ **En cas d'atteintes articulaires et périarticulaires (arthralgies, arthrites et ténosynovites)** en cherchant la dose minimale efficace et en y rajoutant au besoin un DMAR
- 4/ En cas de **Pneumopathie interstitielle diffuse** détectée par TDM haute résolution, sous forme d'opacités en verre dépoli **sans fibrose**
- 5/ **En cas d'exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire** (traitement de courte durée)
- 6/ En cas d'atteinte cardiaque détectée par IRM à type **d'œdème myocardique sans fibrose**

7- Atteinte oro-faciale

- Prise en charge pluridisciplinaire, thérapeutique mais surtout préventive, notamment concernant la **prévention bucco-dentaire des maladies carieuses et parodontales**.
- Hygiène bucco-dentaire, **suivi biannuel chez le dentiste**, bains de bouche de bicarbonate quotidiens
- Hyposialie : **substituts et stimulateurs salivaires** (chlorhydrate de pilocarpine si syndrome de Sjogren associé), bains de bouche à usage quotidien au bicarbonate
- Pour diminuer la limitation d'ouverture buccale progressive : **kinésithérapie** oro-faciale
- Laser CO2 et lumière pulsée : efficacité limitée sur la microstomie (case reports)

7- Atteinte oro-faciale

Greffe autologue de tissu adipeux dans le visage

Il s'agit d'une **intervention chirurgicale pratiquée par un chirurgien plasticien** expérimenté au maniement du tissu adipeux

La greffe autologue de tissu adipeux consiste à prélever du tissu adipeux directement chez le patient et à le réinjecter dans les zones atteintes par la sclérodermie (essentiellement visage)

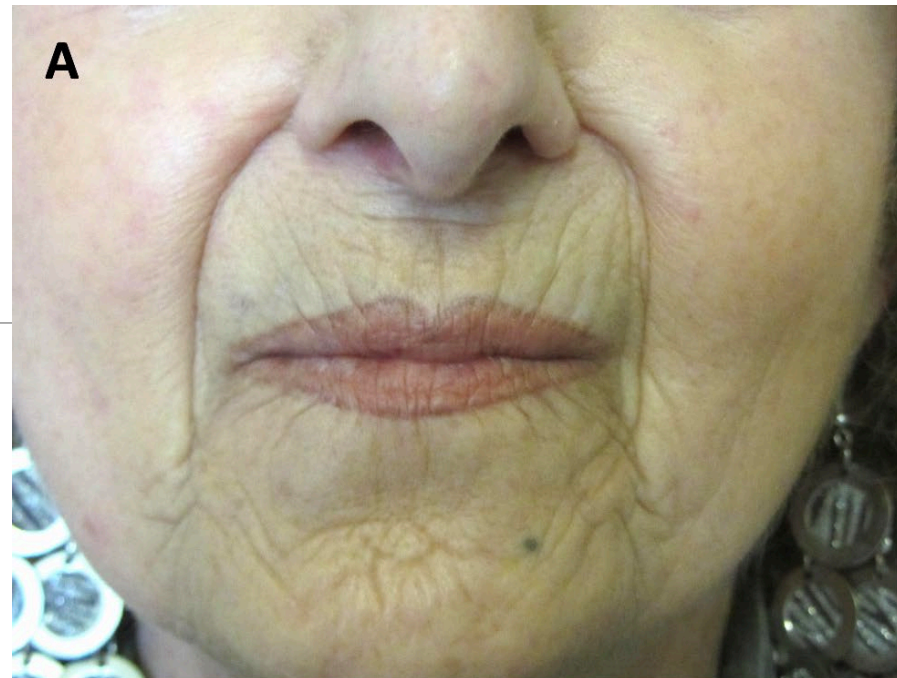
Elle a un **effet de comblement** et un **potentiel régénératif** par apport de cellules souches. *Cette technique est également utilisée dans les cicatrices et les radiodermites*

Une étude menée en 2015 à Marseille a montré une amélioration significative à 6 mois du score MHISS, score de « handicap buccal » utilisé dans la ScS prenant en compte 3 dimensions : ouverture buccale, syndrome sec et aspect esthétique

NB : pour plus de détails, cf partie « Morphées : traitements »

Résultats 6 mois après greffe
de tissu adipeux chez 2
patients atteintes de ScS :
aspects esthétiques et
fonctionnels

*Collection Dr Abellan CHU
Conception Marseille*



Prise en charge psycho-sociale-professionnelle

- La maladie a un fort retentissement et ces patients souffrent plus fréquemment de :

- Troubles de l'humeur dont **syndrome dépressif et trouble anxieux**
- **Trouble de l'estime de soi**
- **Isolement social**
- Voire troubles cognitifs

→ A intégrer dans la prise en charge globale du malade

- Vérifier la nécessité d'un **reclassement professionnel**

→ **Dossier MDPH à réaliser** : évaluation globale pour déterminer les déficiences (« pathologies »), les limitations d'activités (retentissement sur les activités quotidiennes) et le handicap (retentissement sur la vie sociale et professionnelle).

Permet d'identifier les besoins du patient et élaborer des réponses pouvant lui être apportées

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) et Association des Sclérodermiques de France (ASF)

1/ ETP : le but est de placer le patient au centre du soin

Un patient qui comprend mieux sa maladie (symptômes, complications, signes d'alarme, examens médicaux, suivi médical, traitements etc...) la gère mieux !

L'ETP est complémentaire et indissociable des traitements et des soins.

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

Sur l'APHM : ETP sclérodermie dont le coordinateur est le Pr B GRANEL (etpsclerodermie@ap-hm.fr)

2/ ASF: <http://www.association-sclerodermie.fr>

Les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients, des centres de référence et de compétences, professionnels de santé experts dans la prise en charge des patients sclérodermiques

Bibliographie

HAS : protocole national de diagnostic et de soins révision 2017 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-11/pnds_sclerodermie_web.pdf

Kawald A *et al.*, Low versus high-dose iloprost therapy over 21 days in patients with secondary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis : a randomized, open, single-center study. *J Rheumatol*, 2008 ; 35 :1830-1837.

Hachulla E *et al.* SEDUCE study group. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis : the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis*, 2016 ; 75:1009-1015.

Moinzadeh P *et al.*, Combination therapy with an endothelin-1 receptor antagonist (bosentan) and a phosphodiesterase V inhibitor (sildenafil) for the management of severe digital ulceration skin systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2011 ; 65: e102-104.

Matucci-Cerinic M *et al.* Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis : results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 32-38.

Korn JH *et al.* Digital ulcers in systemic sclerosis : prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 :3985-3993.

Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, Jimenez SA. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol* 2012 ; 39 :1241-1247.

Elhai M *et al.*, Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study *Ann Rheum Dis*, 2019 ; 78 : 979-98
Nadashkevich O *et al.*, A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*, 2006 ; 25 :205-212

Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, TolosaVilella C *et al.* Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2011 ; 30 :1393-1398

Derk CT *et al.*, A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2009 ; 48 : 1595-1599.

Bibliographie

Henes J et al., Autologous stem cell transplantation for progressive systemic sclerosis: a prospective non-interventional study from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Disease Working Party. *Haematologica*. 2020; 105

Pradère P, Tudorache I., Magnusson J. et al. Lung transplantation for scleroderma lung disease: an international, multicenter, observational cohort study *J Heart Lung Transplant*, 2018 ; 37 : 903-911

Bissell LA, *et al.*, Consensus best practice pathway of the UK systemic sclerosis study group: management of cardiac disease in systemic sclerosis, *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56 : 912-921

Fernández Morales A, *et al.*, Cardiac tamponade and severe pericardial effusion in systemic sclerosis: report of nine patients and review of the literature, *Int J Rheum Dis*, 2017, 20 :1582-1592

Blagojevic J, et al., Is there today a place for corticosteroids in the treatment of scleroderma? *Autoimmun Rev*. déc 2019;18 :102403.

Trang G et al., Corticosteroids and the risk of scleroderma renal crisis: a systematic review, *Rheumatol Int*, 2012, 32 : 645-653

Penn H. *et al.*, Targeting the endothelin axis in scleroderma renal crisis: rationale and feasibility, *QJM*, 2013, 106 : 839-848

Daumas A et al., Fat Grafting for Treatment of Facial Scleroderma, *Clinics in Plastic Surgery*, 2020, 47 : 155 – 163

Gheisari M et al., Autologous Fat Grafting in the Treatment of Facial Scleroderma, *Dermatology Research and Practice*. 2018

Albilis JB et al., Small mouth...big problems? A review of scleroderma and its oral health implications, *Journal of the Canadian Dental Association*, 2007, 73 : 831–836

Bibliographie

Comstedt LR et al., Improvement of microstomia in scleroderma after intense pulsed light: A case series of four patients, *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 2012, 14 : 102–106

Bennani I et al., Improvement of Microstomia in Scleroderma after Carbon Dioxide Laser Treatment, *Case Reports in Dermatology*, 2016. 8: 142–150

Del Rosso A *et al.*, In systemic sclerosis, anxiety and depression assessed by hospital anxiety depression scale are independently associated with disability and psychological factors, *BioMed Res Int*, 2013, 2013 : 507493-8

Van den Hombergh WMT *et al.*, Hit hard and early: analysing the effects of high-dose methylprednisolone on nailfold capillary changes and biomarkers in very early systemic sclerosis: study protocol for a 12-week randomised controlled trial, *Trials.*, 2018, 19 : 449

Bruni C. *et al.*, Vascular leaking, a pivotal and early Pathogenetic event in systemic sclerosis: should the door be closed?, *Front Immunol*, 2018, 9 : 2045

Bournia VK et al., Update on assessment and management of primary cardiac involvement in systemic sclerosis, *J Scleroderma Relat Disord*, 2018, 3 : 53-65

Pingitore A. *et al.*, Early detection of myocardial and pulmonary oedema with MRI in an asymptomatic systemic sclerosis patient: successful recovery with pulse steroid, *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52 : 1920-1921

Ayoub R, Saba SC. Treatment of Linear Scleroderma "En coup de Sabre" with Single-Stage Autologous Fat Grafting: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of cosmetic dermatology*. 2020.

Sautereau N, Daumas A, Truillet R, et al. Efficacy of Autologous Microfat Graft on Facial Handicap in Systemic Sclerosis Patients. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*. 2016;4:e660-e660.