

Traitement des ulcérés digitaux de la sclérodermie par Ilomedine ® . Étude rétrospective bicentrique

Céline Jamart

▶ **To cite this version:**

Céline Jamart. Traitement des ulcérés digitaux de la sclérodermie par Ilomedine ® . Étude rétrospective bicentrique. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01690805

HAL Id: dumas-01690805

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01690805

Submitted on 23 Jan 2018

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

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

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2017 N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

JAMART Céline

Née le 28 juillet 1987 à Colombes

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2017

TRAITEMENT DES ULCERES DIGITAUX DE LA SCLERODERMIE PAR ILOMEDINE® : ETUDE RETROSPECTIVE BICENTRIQUE

Président du jury : Professeur Hervé LEVESQUE

Directeur de thèse : Professeur Ygal BENHAMOU

Membres du jury : Docteur et Maître de conférence universitaire Arsène MEKINIAN

Docteur Nicole CAILLEUX-TALBOT

Docteur Sébastien MIRANDA

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE** *(détachement)*	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW** *(surnombre)*	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel **GODIN** *(surnombre)*	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato - Vénéréologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique

Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET**	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François **MUIR** *(surnombre)*	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ** *(surnombre)*	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER** *(surnombre)*	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mr Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

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

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais – retraite 01/10/2016
Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie

Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

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

Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine **DAHYOT**	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZE**	Biochimie
Mme Hanane **GASMI**	Galénique
Mme Caroline **LAUGEL**	Chimie organique
Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie

Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**	UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**	UFR Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**

Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

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

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	*SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Hervé Levesque,
Merci de me faire l'honneur de présider mon jury, vous qui représentez pour moi le sens clinique. Merci pour le temps et la patience infinie que vous accordez à la formation des plus jeunes.

A Monsieur le Professeur Ygal Benhamou,
Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour ta disponibilité, tes conseils avisés, ta patience et ton efficacité. J'admire ta fine analyse des gens pour tirer le meilleur de chacun, merci pour ton exigence qui m'a poussée à toujours m'améliorer.

A Monsieur le Docteur Arsène Mekinian, Maître de Conférence Universitaire,
Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci de partager ton enthousiasme pour la recherche, ta disponibilité, et merci pour la confiance que tu m'accordes pour l'an prochain.

Au Dr Nicole Cailleux-Talbot,
Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci de m'avoir enseigné, entre autres mais plus particulièrement, la capillaroscopie et la prise en charge des plaies. Merci pour ces enseignements cliniques qu'on ne trouve pas dans les livres, merci pour ta bienveillance maternelle sur l'unité d'angiologie.

Au Docteur Sébastien Miranda,
Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci de ta disponibilité, tes conseils avisés, ta rigueur scientifique. J'admire ton indépendance de jugement et ta constance.

A Monsieur le Professeur Fain,
Merci de m'avoir permis de faire ce travail dans votre service, merci de votre patience, de votre gentillesse, de l'importance que vous accordez à la transmission, à l'enseignement. Merci de la confiance que vous m'accordez pour l'an prochain.

Au Docteur Maëlle Le Besnerais,
Merci pour tes questions pertinentes, ta disponibilité et ta générosité.

Au Docteur Guillaume Armengol,
Merci pour ta disponibilité et le sauvetage statistique!

A Monsieur le Professeur Thomas Hanslik,
Qui m'a donné envie de faire de la médecine interne.

A mes parents, à mon frère et à ma sœur,
Merci d'être toujours là pour moi.

A mes grands parents,
Avec qui je partage ce moment.

A mes amis,
Qui m'ont écoutée, soutenue, relue, merci d'être là.

A mes cointernes, à mes poussins,
Merci pour ces 5 années d'entraide, de rire, de soutien. Et merci de m'avoir écoutée parler de ma thèse pendant des heures et des heures!

A toutes les équipes des services qui m'ont accueillie, de jour comme de nuit,
Ce fut un plaisir de travailler avec vous!

SOMMAIRE :

I. Introduction

II. Sclérodermie

A. Epidémiologie

B. Classifications

C. Physiopathologie

1. Environnement

2. Génétique

a. Epidémiologie

b. Fibrose et inflammation

3. Vasculopathie

a. Altération de l'angiogenèse et de la vasculogenèse

b. Dysfonction endothéliale et peptides vasoactifs

D. Atteintes d'organes

E. Principes thérapeutiques

III. Ulcères digitaux et sclérodermie

A. Données cliniques

B. Traitements recommandés

1. Traitement curatif local

2. Traitement médicamenteux

a. Inhibiteurs calciques

b. Iloprost

c. Autres modalités thérapeutiques

d. Traitement curatif chirurgical

e. Traitement préventif des ulcères

IV. Matériels et méthodes

A. Objectifs

B. Population

C. Recueil de données

D. Analyses statistiques

V. Résultats

A. Flow-chart

B. Données observationnelles

1. Données sociodémographiques des patients (données à la première perfusion)
2. Caractéristiques de la sclérodermie et traitements reçus

a. Caractéristiques de la sclérodermie et traitements reçus à la première perfusion

b. Caractéristiques de la sclérodermie et traitements reçus à chaque perfusion

3. Ulcères de la cohorte
4. Perfusions d'iloprost
5. Efficacité du traitement

C. Données analytiques

1. Comparaison des groupes
2. Succès thérapeutique

VI. Discussion

VII. Conclusion

VIII. Abréviations

IX. Annexes

I. INTRODUCTION

La sclérodermie est une maladie rare, caractérisée par une fibrose, une atteinte microvasculaire et une autoimmunité. Elle touche environ 15 à 75 personnes pour 100000 habitants, est une pathologie grave avec une diminution de l'espérance de vie, essentiellement liée aux atteintes pulmonaires (pneumopathie interstitielle diffuse) et cardiaques (hypertension artérielle pulmonaire). La qualité de vie est par contre très affectée par l'atteinte digitale avec ulcères invalidants. Les traitements recommandés de ces ulcères, dont l'iloprost, traitement princeps, dérivent surtout d'études sur le phénomène de Raynaud, qui sont peu nombreuses et anciennes, et n'ont jamais comparé la durée de perfusion. Nous avons mené une étude bicentrique rétrospective d'évaluation de nos pratiques de traitement des ulcères digitaux par iloprost avec pour objectif d'évaluer la durée de perfusion.

II. SCLERODERMIE

A. Epidémiologie :

La sclérodermie, venant du grec « skleros » traduit par « dur » et « derma » par « peau » soit « peau dure » [1], est une maladie autoimmune rare avec une incidence annuelle estimée à 12 à 23 nouveaux cas par million d'habitants par an [2], avec une prévalence entre 19 et 75 pour 100 000, estimée à 15,8 pour 100 000 habitants en France [3]. Le sexe ratio féminin/masculin est de 3:1 [4]. Il s'agit d'une pathologie grave avec une diminution de

l'espérance de vie (ratio standardisé de mortalité de 2,87 à 4,30) [5]. La survie globale est estimée d'après des méta-analyses à 84,1% à 5 ans après le premier symptôme non Raynaud et 75,5% à 10 ans, avec 47,6% des décès attribuables à la maladie elle même [6].

La sclérodermie est caractérisée par une atteinte fibrosante avec excès de production puis dépôt de collagène dans la peau, le cœur, le poumon et le tube digestif, par une atteinte vasculaire fibroprolifératives et oblitérante des artères de petit calibre responsable de l'hypertension artérielle pulmonaire, de l'atteinte rénale et digitale, et par une dysrégulation de l'immunité humorale et cellulaire avec présence de facteurs antinucléaires et parfois d'auto-anticorps spécifiques (anti-centromères retrouvés chez 20 à 30% des patients, anti-topo-isomérases chez 30 à 70% des patients, anti-ARN polymérase 3 chez 10 à 20% des patients)[7].

B. Classifications :

Plusieurs classifications ont été proposées. Les premiers critères utilisés étaient ceux de l'ACR de 1980 avec une forte importance accordée à la sclérose proximale, n'incluant donc pas les formes cutanées limitées sauf en cas d'ulcération ou de fibrose pulmonaire [8]. Par la suite, les critères de Leroy de 1988 ont permis de distinguer la sclérodermie cutanée limitée (atteinte fibrosante en aval des coudes et des genoux et au dessus du cou) de la sclérodermie cutanée diffuse, avec depuis 2001 la notion de sclérodermie débutante (sur la présence d'un phénomène de Raynaud, d'anomalies capillaroscopiques et d'auto-anticorps spécifiques) [9]. Depuis 2013, les critères ACR EULAR ont amélioré les performances diagnostiques (spécificité de 92% versus 72% et sensibilité de 91% versus 71%) avec une forte importance accordée à la sclérose cutanée distale, mais ne permettant pas le diagnostic des sclérodermies précoces[10].

C. Physiopathologie de la sclérodermie:

La sclérodermie s'est longtemps expliquée par une interaction entre un excès de production de collagène, une inflammation et une microvasculopathie [1], mais il semble que le processus princeps soit en fait la vasculopathie.

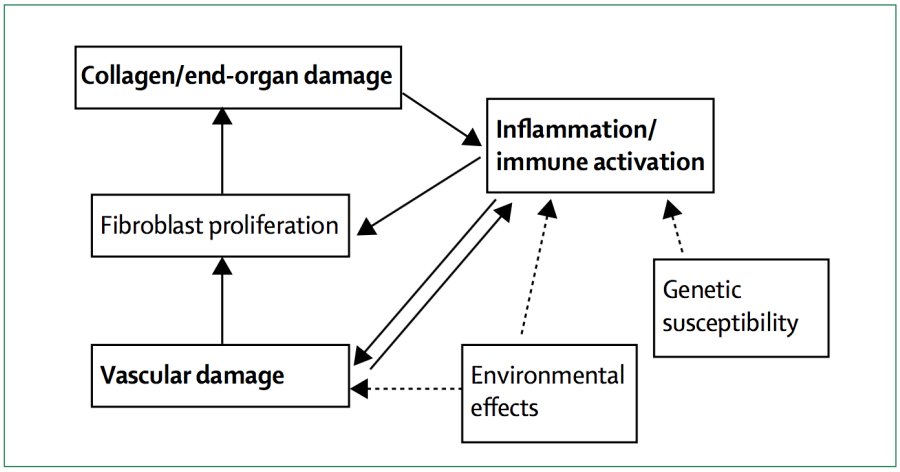


Figure 1 : physiopathologie de la sclérodermie, tiré de [1]

1. Environnement :

L'exposition, notamment professionnelle, à la silice (OR 5,32), aux solvants chlorés (OR 2,46), au trichloroéthylène (OR 2,26), aux émanations de soudure (OR 2,6), aux solvants aromatiques(OR 8,17) et aux cétones(OR 3,37) est démontrée comme facteur de risque de survenue de sclérodermie et permet en France la reconnaissance en maladie professionnelle [11].

2. Génétique :

a. Epidémiologie

La prédisposition génétique semble faible (4,7% de concordance chez les jumeaux monozygotes mais identique chez les jumeaux dizygotes, plutôt en faveur d'un effet environnemental) [12]. Par contre, il a été retrouvé des anomalies télomériques (délétion de triplets, expansion de triplets répétés), du microchimérisme maternel (transfert de cellules maternelles vers le fœtus), et des associations avec des haplotypes HLA (associations retrouvées entre la présence d'anticorps anti-Scl70 et les HLA-DRB1*1101-1104 chez les populations blanches et noires, HLA-DRB1*1502 chez les japonais, HLA-DRB1*1602 chez les indiens Choctaw chez qui une incidence et prévalence de sclérodermie bien plus élevées que dans les autres populations sont retrouvées, tout comme des associations entre la présence d'anticorps anti centromères et HLA-DRB1*01, 04 et 0501) dans les familles de sclérodermiques [13].

b. Fibrose et inflammation :

Des mutations des domaines CSK ont été rapportées dans des cohortes de sclérodermiques nord américaines et européennes[14]. Cette protéine est une tyrosine kinase inhibitrice de la voie de régulation FAK qui est nécessaire à la transmission du signal d'adhésion des fibroblastes à la matrice extracellulaire, qui va ensuite permettre leur différenciation en myofibroblastes. Elle est impliquée dans la survenue de la fibrose pulmonaire.

Des anomalies de la voie du NFkB ont également été décrites, altérant la réponse inflammatoire (l'activation de la voie NFkB entraine la libération d'une protéine inhibitrice déclenchant la transcription de gènes anti-apoptotiques)[14].

Des polymorphismes génétiques de STAT4 (facteur de transcription impliqué dans la transduction du signal des interleukines 23 et 12, et les interférons de type 1, impliqué dans la production d'interféron gamma et dans la différenciation des lymphocytes CD4 vers la voie Th1) et IRF5 (facteur de transcription jouant un rôle central dans la voie interféron) sont associés à la survenue de sclérodermie et à la fibrose pulmonaire (OR de 2,3 de fibrose pulmonaire si homozygotie STAT4 rs7574865). Ces allèles de susceptibilité génétique sont cumulatifs (OR de développer une sclérodermie de 1,72 si un allèle favorisant, 2,17 si 2 allèles favorisants, 2,72 si présence de 3 allèles favorisants) [15].

Des polymorphismes de BANK1 ont été décrits comme facteurs de risque indépendants de survenue d'une sclérodermie, BANK1 étant une protéine adaptatrice activée via le BCR qui inhibe la signalisation de la cellule B, traduisant l'implication des lymphocytes B dans la sclérodermie [16].

3. Vasculopathie :

Le mécanisme physiopathologique princeps de la sclérodermie serait lié à l'atteinte vasculaire microcirculatoire comme en témoignent la présence précoce d'un phénomène de Raynaud, précédant l'apparition du phénotype sclérodermique, et la mise en évidence d'une dysfonction endothéliale chez tous les patients sclérodermiques. Il s'agit d'une atteinte essentiellement fibro-oblitérante intimale, initialement fonctionnelle et réversible, due à la

vasoconstriction puis devenant secondairement irréversible *via* des anomalies structurales [17] : prolifération des cellules intimales, hypertrophie de la média, souffrance endothéliale avec hyper expression d'endothéline 1 favorisant la vasoconstriction et la fibrose. Il s'y associe une diminution de la production des substances vasodilatatrices, une activation plaquettaire favorisant la formation de thrombi, le tout diminuant voire obstruant la lumière capillaire, favorisant l'hypoxie chronique.

L'organe le plus accessible est la peau au niveau duquel il est possible de visualiser ces altérations à l'aide d'un vidéocapillaroscope qui révèle des altérations architecturales et une raréfaction capillaire conduisant à une hypoxie tissulaire.

a. Altération de l'angiogénèse et de la vasculogénèse

L'angiogénèse normale est un processus très finement régulé par une balance entre des agents pro-angiogéniques et des substances anti-angiogéniques. Les cellules endothéliales, lorsqu'elles reçoivent un signal en faveur de l'angiogénèse, sécrètent des enzymes protéolytiques visant à détruite la membrane basale ainsi que la matrice extracellulaire. Puis ces cellules activées migrent dans l'espace péri vasculaire et s'y développent pour former un vaisseau primaire non fonctionnel. Vient ensuite une étape de tubulation et de stabilisation par recrutement de péricytes. Plusieurs de ces étapes semblent altérées chez les patients souffrant de sclérodermie [18]. Ainsi il existe des taux anormalement élevés d'endostatine qui est un puissant inhibiteur de l'angiogénèse dans la peau des patients[19]. Chez les individus sains, l'hypoxie tissulaire est un stimulus majeur qui active l'angiogénèse *via* l'expression du facteur de transcription HIF1α. Celui-ci va induire la transcription de grandes quantités de VEGF qui tient un rôle central dans l'induction de l'angiogénèse. De manière contradictoire, alors qu'il existe dans la peau des patients sclérodermiques une hypoxie sévère, une élévation de la transcription de HIF1α et des taux circulants de VEGF élevés, l'angiogénèse y est insuffisante : le nombre de néovaisseaux est moindre que chez les témoins malgré un fort taux de VEGF, avec une disparition progressive des capillaires à la capillaroscopie[20], et en cas d'exposition chronique au VEGF, les néovaisseaux sont sacciformes, avec une diminution du flux sanguin[21].

Plusieurs hypothèses ont été émises :

(a) défaut de réponse des cellules endothéliales au VEGF soit en lien avec l'acquisition d'un profil de résistance soit du fait de l'apparition d'anticorps anti-VEGF,

(b) le VEGF mesuré en excès dans les études serait un variant issu d'un épissage alternatif : le VEGF165b[22] qui aurait des propriétés anti-angiogéniques[23], l'isoforme proangiogénique étant le VEGF165. Cet isoforme VEGF165b est retrouvé augmenté chez les patients sclérodermiques, avec une association avec la phase initiale de la maladie[24].

(c) la balance entre les facteurs pro et anti-angiogéniques resterait défavorable malgré la surexpression de VEGF [25].

La vasculogénèse est un mécanisme de création de nouveaux vaisseaux à partir de cellules endothéliales progénitrices (EPC). Les EPC sont définies comme des cellules circulantes immatures caractérisées par leur origine médullaire et leur tropisme pour les sites de néovascularisation. Leur présence témoigne de la régénération vasculaire. Les progéniteurs sont capables de générer *in vitro*, des colonies endothéliales à fort potentiel de prolifération, et de participer à la croissance vasculaire ou à la réparation de l'endothélium selon un processus de vasculogénèse[26]. La mise en circulation de ces cellules est favorisée par des cytokines et des facteurs pro-angiogéniques comme le VEGF. Ce processus de vasculogénèse semble également être altéré dans la sclérodermie systémique. Tout d'abord la diminution du nombre d'EPC circulantes semble corrélée avec la durée d'évolution de la sclérodermie ainsi qu'avec des atteintes d'organes telles que l'atteinte cardiaque, l'hypertension artérielle pulmonaire et la raréfaction capillaire. Enfin, la durée de vie de ces progéniteurs est plus faible du fait d'une apoptose induite par le sérum des patients suggérant un rôle des anticorps [27]. Les anticorps anti cellules endothéliales (AECA), induisant in vitro l'apoptose des cellules endothéliales de cordon ombilical[28], et étant fortement retrouvés dans la moelle osseuse des sclérodermiques, expliqueraient l'apoptose intramédullaire des progéniteurs des cellules endothéliales [29]. De plus les EPC expriment de manière constitutive le programme de mort favorisant l'apoptose [30].

b. Dysfonction endothéliale et peptides vasoactifs :

La sclérodermie systémique s'associe à une dysfonction endothéliale précoce comme en témoigne une altération de la vasodilatation, endothélium dépendante, médiée par le flux,

avec une corrélation démontrée entre cette altération de dilatation médiée par le flux et la gravité de l'atteinte capillaire en capillaroscopie [31]. Au plan biologique, les molécules de la coagulation telles que le facteur Willebrand et la thrombomoduline ont également été retrouvées augmentées au cours de la sclérodermie systémique [32],[33]. Enfin, l'endothéline-1 joue un rôle crucial dans la pathogénie de la sclérodermie systémique. Il est retrouvé chez les sclérodermiques une augmentation de l'endothéline (qui a une action vasoconstrictive lorsqu'elle se fixe sur ses récepteurs ET-A présents sur les cellules musculaires lisses vasculaires, et une action vasodilatatrice lorsqu'elle se fixe sur ses récepteurs ET-B présents sur les cellules endothéliales), et une diminution de l'expression des récepteurs ET-B, favorisant donc un état de vasoconstriction [34]. De nombreux travaux ont montré que les taux plasmatiques d'endothéline1 sont corrélés au degré de sévérité de l'atteinte vasculaire périphérique et que l'endothéline1 stimule la production de matrice extracellulaire par les fibroblastes, constituant ainsi un des liens entre les anomalies vasculaires et pro-fibrotiques caractéristiques de la sclérodermie systémique [35],[36]. Outre ses effets mitogénes, pro-fibrosants et vasoconstricteurs, l'endothéline1 favorise l'apoptose des cellules endothéliales [37]. L'utilisation de bloqueurs mixtes des récepteurs de l'ET1 s'est avérée bénéfique dans l'hypertension artérielle pulmonaire liée à la maladie comme dans la prévention des ulcères cutanés bien que leur bénéfice dans la progression de la fibrose interstitielle pulmonaire reste discuté [38],[39].

D. Atteintes d'organes :

La sclérodermie systémique peut atteindre la peau, le tube digestif, le rein, le cœur, les poumons. Dans la cohorte européenne EUSTAR regroupant 7655 patients, dont 58,5% de sclérodermie systémique cutanée limitée et 37,1% de sclérodermie systémique cutanée diffuse (et 4% non classés), 67,3% des patients avaient un reflux gastro-oesophagien, 21,1% des patients avaient une hypertension artérielle pulmonaire, 17,4% des patients avaient une dysfonction cardiaque diastolique, 96% des patients avaient un phénomène de Raynaud, 36% des patients avaient déjà eu un ulcère digital, 39,5% des patients avaient une pneumopathie interstitielle diffuse, et 2,1% des patients avaient fait une crise rénale sclérodermique[40].

Atteinte d'organe	Atteintes fibrosantes	Atteintes vasculaires
Peau	Sclérodactylie Limitation de l'ouverture buccale	Phénomène de Raynaud Ischémies digitales Télangiectasies
Tube digestif	Reflux gastrooesophagien Trouble de la motilité intestinale (pseudo occlusion, trouble de la vidange gastrique)	Télangiectasies Ectasies gastriques vasculaires antrales
Poumon	Fibrose pulmonaire interstitielle	Hypertension artérielle pulmonaire
Rein		Crise rénale sclérodermique
Coeur	Insuffisance cardiaque diastolique	

Tableau 1 : Principales atteintes d'organes de la sclérodermie systémique

Le pronostic vital de cette maladie est lié à l'atteinte pulmonaire par le biais de la fibrose pulmonaire ou de l'hypertension artérielle pulmonaire, responsables de 47.8% des décès attribuables à la sclérodermie, à l'atteinte cardiaque (péricardite, cardiopathie ischémique, trouble du rythme ou de conduction, dysfonction ventriculaire gauche) représentant 25,6% des décès, à l'atteinte rénale (crise rénale sclérodermique) représentant 18,5% des décès, et à l'atteinte gastro-intestinale responsable de 7,6% des décès [40].

E. Principes thérapeutiques :

Les principaux traitements de la sclérodermie sont essentiellement symptomatiques de l'atteinte d'organe. Les recommandations actuelles sont issues du PNDS publié en 2008.

Manifestations	Traitement
Atteinte vasculaire périphérique	Inhibiteurs calciques Analogues de la prostacycline Antagoniste des récepteurs A et B de l'endothéline : Bosentan en prévention secondaire de la survenue d'ulcère digital
Hypertension artérielle pulmonaire	Oxygénothérapie Anticoagulants Diurétiques Epoprostenol Antagonistes des récepteurs de l'endothéline : bosentan, sitaxentan, ambrisentan Inhibiteur de la 5-phosphodiestérase : sildénafil Atrioseptostomie Transplantation cardio-pulmonaire
Coeur	Inhibiteurs calciques Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine Anti arythmiques Digitaliques Diurétiques

Pneumopathie infiltrante diffuse	Cyclophosphamide Corticothérapie à faible dose (10mg/j) Oxygénothérapie Transplantation mono- ou bi-pulmonaire
Crise rénale	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine Inhibiteurs calciques par voie intraveineuse Epuration extrarénale Transplantation rénale
Atteinte digestive	Œsophage : inhibiteurs de la pompe à protons, prokinétiques (métoclopramide, domperidone) Estomac : inhibiteurs de la pompe à protons, érythromycine à dose prokinétique (750mg en 3 prises par jour) Grêle : octréotide à dose prokinétique (50 à 100mcg/j), antibiotiques (norfloxacine, amoxicilline, métronidazole) Alimentation entérale : en cas de dénutrition sans atteinte motrice gastro-intestinale ou trouble de la déglutition Nutrition parentérale : en cas de dénutrition avec atteinte du grêle ou troubles de la déglutition
Atteinte articulaire	Anti-inflammatoires non stéroïdiens Corticoïdes à faible dose (10mg/j) Méthotrexate
Myopathie	Corticoïdes à forte dose (jusque 1mg/kg/j) Méthotrexate Immunoglobulines intraveineuses

Tableau 2 : Recommandations de traitement de la sclérodermie selon le PNDS 2008[41]

III. Ulcères digitaux et sclérodermie :

A. Données cliniques :

Les ulcères digitaux sont **fréquents** dans la sclérodermie (36% des 7655 patients de la cohorte EUSTAR[40], 58% des 2080 patients de la cohorte de Pittsburgh[42]), avec 3 mécanismes possibles :

- les ulcères sur fibrose, par fissuration mécanique des zones d'extension fibrosées (typiquement la face dorsale des articulations métacarpo-phalangiennes),
- les ulcères sur calcinose, par extrusion calcaire inflammatoire s'ouvrant à la peau,
- et les ulcères ischémiques, le plus souvent pulpaires, en lien avec la vasculopathie microcirculatoire [43].

Ils sont retrouvés dans les formes de sclérodermie cutanée limitée et sclérodermie cutanée

diffuse mais le risque de développer un ulcère digital est plus élevé en cas de sclérodermie diffuse (52% de forme limitée versus 36% de forme diffuse dans la cohorte DUO de patients avec ulcère [44], mais 32,7% d'ulcère digital dans les formes limitées versus 42,4% dans les formes diffuses de la cohorte EUSTAR [40] et 38,4% d'ulcère digital dans les formes limitées versus 54,6% dans les formes diffuses dans la cohorte canadienne)[45].

Les données de la cohorte DUO nous renseignent sur l'âge de survenue des ulcères (âge moyen de 46,7 ans) et sur les associations aux autres atteintes d'organes : ils sont associés à une fibrose pulmonaire dans 41,3% des cas et à une hypertension artérielle pulmonaire dans 15% des cas. Une association avec l'auto-immunité spécifique est également fréquente : 45,2% avec anticorps anti-Scl70, 43,6% avec anticorps anti-centromère, 9,9% avec anticorps anti-ARN polymérase 3 et 9,7% avec anticorps anti-U1RNP et 4,9% avec anticorps anti-U3RNP [44]. Les patients avec anticorps anti-Scl70 ont tendance à avoir un phénomène de Raynaud plus précoce et une durée d'évolution entre la survenue du phénomène de Raynaud ou du premier symptôme non Raynaud et la survenue d'un ulcère plus courte (âge moyen de 44,7ans)[44].

Les facteurs de risque de survenue d'ulcères digitaux retrouvés sont le sexe masculin, des anticorps anti-Scl70, une HTAP ou altération de la DLCO <60%, un jeune âge de début de la maladie, une durée plus élevée d'évolution de la maladie, une atteinte œsophagienne, un score de Rodnan élevé[46][47][45]. Une raréfaction capillaire sévère à la capillaroscopie, la présence d'ulcère(s) digital(aux), une ischémie digitale critique ont également été associées à la survenue d'un ulcère digital dans les 6 mois[48].

Le retentissement de ces ulcères sur la qualité de vie est démontré avec une augmentation de l'absentéisme au travail (28% si absence d'ulcère versus 42% en cas de présence d'un ou deux ulcère(s) et 48% si plus de 2 ulcères), la survenue d'une dépendance (incapacité à accomplir les activités de la vie quotidienne chez 35% des patients sclérodermiques sans ulcère versus 54% si un ou deux ulcère(s) et 63% si présence de plus de 2 ulcères [49]. Ils ont un retentissement socio-économique important avec une augmentation des hospitalisations (12% des patients de la cohorte du Royal free Hospital de Londres hospitalisés sur un suivi de 18 mois correspondant à 37,9% des patients avec ulcères digitaux versus 6,6% de patients sans)[50]. Ils sont aussi un facteur de risque indépendant d'hypertension artérielle pulmonaire et de mortalité (risque relatif de 1,27 à 1,53 dans la cohorte EUSTAR) [51], [52]

et se compliquent souvent de récidive, d'infection (18,4% de gangrène dans la cohorte DUO[53]), d'amputation (7% dans la cohorte canadienne).

Les principales études observationnelles s'intéressant aux ulcères digitaux au cours de la sclérodermie sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Cohorte Type d'étude Nombre de patients Auteur, année, référence	Fréquence des ulcères digitaux	Nombre moyen d'ulcère(s) par patient	Fréquence de gangrène	Fréquence de l'auto-amputation ou amputation chirurgicale	% des patients hospitalisés pour ulcère digital
Royal Free Hospital, London Etude de cohorte londonnienne N=1168 Nihtyanova, 2008[50]	Incidence : 16,6% des patients sur 18 mois	2,6 sur 18 mois (moyenne des patients avec ulcère)	Incidence : 1,4% sur 18 mois (en pourcentage de la cohorte globale, avec ou sans ulcère)	Incidence : 0,9% sur 18 mois (en pourcentage de la cohorte globale, avec ou sans ulcère)	Incidence : 12,1% sur un suivi de 18 mois (en pourcentage de la cohorte globale, avec ou sans ulcère)
DUO Etude européenne observationnelle de patients sclérodermiques avec ulcère digital N=2439 Denton, 2011[44]	Prévalence 100%	NP	Prévalence : 22,6%	Prévalence: 8,6% d'auto-amputation et 9,5% d'amputation chirurgicale	Prévalence : 44%
Canadian scleroderma research group registry Etude canadienne observationnelle multicentrique N=938 Khimdas, 2011[45]	Prévalence 44%	NP	NP	Prévalence: 7,3% (en pourcentage de la cohorte globale, avec ou sans ulcère)	NP
Registro de ESCLErodermia (RESCLE) Etude italienne observationnelle multicentrique N=1326 Tolosa-Villela, 2016[54]	Prévalence 41,6%	NP	NP	NP	NP
Registre allemand : registry of the German Network for Systemic Scleroderma Etude allemande multicentrique observationnelle N=1690 Sunderkötter, 2009	Prévalence 24,1%	NP	NP	NP	NP
Registre florentin Etude prospective observationnelle italienne monocentrique N=100 avec trouble trophique Amanzi, 2010[55]	49,7%	15,7	Incidence : 7% (en pourcentage de la cohorte globale, avec ou sans ulcère)	Incidence : 0,5% (en pourcentage de la cohorte globale, avec ou sans ulcère)	

Tableau 3 : Etudes observationnelles de registres de patients sclérodermiques avec partie ou totalité avec ulcères digitaux

B. Traitements recommandés pour les ulcères digitaux :

1. Traitement curatif local:

Le PNDS recommande un nettoyage des plaies à l'eau et au savon ou au sérum physiologique, la détersion mécanique d'une hyperkératose recouvrant une ulcération, d'un fond nécrotique ou fibrineux après anesthésie locale ou sous protoxyde d'azote, la mise en place de pansements occlusifs (hydrogels si plaie sèche, firbineuse ou nécrotique,

hydrocolloides, hydrofibres, à l'acide hyaluronique, tulle neutre vaseliné ou paraffiné, en phase de bourgeonnement), voire pansements antibactériens à la sulfadiazine argentique en cas de surinfection superficielle[41].

2. Traitement médicamenteux :

a. Inhibiteurs calciques :

Le traitement médicamenteux des ulcères digitaux est en partie superposable à celui du phénomène de Raynaud, pour lequel des études plus robustes ont été menées. Ainsi, le recours aux inhibiteurs calciques est classique. Au cours du phénomène de Raynaud, cette classe médicamenteuse a démontré une efficacité [56] (diminution des accès de phénomène de Raynaud de 2,8 à 5 épisodes par semaine, et diminution de la sévérité estimée à 33%[57]). Le seul inhibiteur calcique ayant l'AMM est la nifédipine à 30mg/j, toutefois du fait du risque d'hypotonie du sphincter de l'œsophage au cours de la sclérodermie, le diltiazem est utilisé car mieux toléré au plan fonctionnel digestif « haut »[58]. Une seule étude a évalué leur efficacité dans les ulcères digitaux, il s'agissait d'une étude prospective comparant pendant 16 semaines de la nifédipine orale à de l'ilomédine, au cours de laquelle une diminution des ulcères digitaux dans les 2 groupes était observée[59]).

b. Iloprost

A ce jour, seul le traitement par iloprost est recommandé avec comme libellé dans l'AMM un traitement d'une durée de 5 jours, pouvant être renouvelé si besoin [41]. L'iloprost est un analogue de la prostacycline, plus puissant vasodilatateur disponible à ce jour. Ses principaux effets sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Inhibition de l'activation et agrégation plaquettaire
Inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires
Activité profibrinolytique
Effet vasodilatateur avec amélioration de la microcirculation
Effet angiogénique avec stimulation du développement de la circulation collatérale
Inhibition de la réaction inflammatoire liée à l'activation endothéliale : diminution de l'adhésion leucocytaire et inhibition de la libération de facteurs cytotoxiques par les lymphocytes
Diminution de la production de d'anions superoxydes par les leucocytes
Inhibition de l'interaction plaquettes-leucocytes

Tableau 4 : propriétés pharmacologiques de l'ilomédine[60]

Malheureusement, malgré des protocoles d'administration par pallier, ses effets indésirables sont nombreux et nécessitent parfois l'interruption du traitement. Ainsi, l'adhésion aux recommandations concernant la durée des cures mais aussi aux posologies n'est pas toujours optimale rendant difficile l'analyse de l'efficacité thérapeutique.

Les effets indésirables les plus fréquents sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Effets secondaires très fréquents (≥ 10 %)	Effets secondaires fréquents (≥ 1 %)
- céphalées - flushs faciaux, bouffées vasomotrices - nausées, vomissements - sueurs profuses	- anorexie, asthénie, soif - sensation de vertige/malaise, sensation pulsatile, paresthésie - fièvre ou frissons - nervosité, agitation, somnolence - hypotension - bradycardie - crampes abdominales, diarrhées - arthralgie, myalgie - réaction au site d'injection : érythème, douleur, phlébite

Tableau 5 : Effets secondaires fréquents provoqués par l'ilomédine

Les études prospectives contrôlées réalisées avec l'ilomédine avaient toutes comme objectif principal l'évaluation de l'efficacité de ce traitement sur le phénomène de Raynaud. Elles ont tout de même rapporté un effet curatif des ulcères digitaux. Le traitement permet une diminution de la fréquence et sévérité des crises de Raynaud et une cicatrisation de plus de 50% des ulcères digitaux avec une différence de 14,6% de plus dans le groupe ilomédine que dans le groupe placebo à la 3ème semaine[61]. Par contre, un autre analogue de la prostacycline, l'Epoprostenol, n'a pas démontré d'efficacité sur le traitement des ulcères digitaux dans une étude sur l'hypertension artérielle pulmonaire et n'est pas recommandé[62]. Les principales études conduites avec l'ilomédine dans la sclérodermie sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Auteur, année, type d'étude	Nombre de patients/ nombre de patients avec ulcères digitaux ou troubles trophiques (ischémiques/ fissuraires/ calcinoses)	Nombre de patients avec sclérodermie	Iloprost versus autre traitement ou placebo	Durée de suivi	Effets sur les ulcères digitaux ou troubles trophiques
Rademaker M, 1989[59] Etude randomisée, double aveugle	23/NP	23	Ilomédine ≤ 2ng/kg/min x8H/j x3j + 1 perf à S8 versus nifedipine 30mg/j pendant 4 s puis 60mg/j PO	16s	Diminution du nombre moyen d'ulcères digitaux passant de 3,5±1,6 à 0,6±0,3 sous iloprost et de 4,3±0,8 à 1,4±0,5 sous nifédipine p=NS
McHugh NJ, 1988[63] Etude randomisée, double aveugle	29/12 (8/4/NP)	26	Ilomédine ≤2ng/kg/min x6H/j x 3J versus placebo, cross over à 6 s	2x6s	Cicatrisation partielle ou totale des ulcères digitaux, pas de différence significative entre les 2 groupes.
Wigley FM, 1992[64] Etude randomisée, double aveugle	35/11(8/3/0)	35	Ilomédine 0,5 à 2ng/kg/min x6H/J x5J versus placebo	10 s	Cicatrisation des ulcères digitaux ischémiques : 4/4 du groupe ilomédine versus 0/4 du groupe placebo. p=0,029 Cicatrisation des ulcères digitaux : 6/7 du groupe ilomédine versus 0/4 du groupe placebo**. p=0,015**
Wigley FM, 1994[61] Etude randomisée double aveugle	131/73	131	Ilomédine 0, 34 à 1,91ng/kg/min x6H/J x5J versus placebo	9 s	Réduction>50% du nombre des lésions : à 3s : 20% du groupe ilomédine versus 5,4% du groupe placebo. p=0,06 à 6s :28,1% versus 15,2%, NS à 9s : 25,7% versus 18,4%, NS Diminution des lésions digitales de 36% dans le groupe ilomédine versus 14,1% dans le groupe placebo. p=0,064
Torley HI, 1991[65] Etude randomisée, double aveugle	55/15	43 (+5 CM, 1 PR, 1SGS, 1 DME)	Ilomédine 0,5ng/kg/min versus 2ng/kg /min x6H/J x 3J	8s	Diminution du nombre de lésions cutanées : A s0 : 23 lésions dans le groupe placebo versus 16 dans le groupe ilomédine, à s8 : 14 lésions dans le groupe placebo versus 9 dans le groupe ilomédine diminution de 39% dans le groupe placebo versus 44% dans le groupe ilomédine. NS
Scorza R, 2001[66] Etude randomisée, simple aveugle	46/17	46	Ilomédine : ≤2ng/kg/min x8H x5J puis 1 perfusion de 8h toutes les 6s versus nifédipine 40mg/J PO	12 mois	Amélioration des lésions cutanées chez 3 patients sur 3 du groupe nifédipine ayant des troubles trophiques et chez 12 patients sur 14 du groupe ilomédine ayant des troubles trophiques. NS

Tableau 6 : Essais thérapeutiques randomisés évaluant l'ilomédine par voie intraveineuse dans le phénomène de Raynaud de la sclérodermie avec ulcères digitaux

NP : non précisé NS : non significatif s : semaine cm : connectivite mixte PR : polyarthrite rhumatoide SGS : syndrome de gougerot sjögren DME : dermatomyosite de l'enfant

Enfin, du fait d'un effet « rémanent » de l'ilomédine démontré à un mois [67], en lien avec la restauration de l'homéostasie microcirculatoire, l'ilomédine est également utilisée de façon répétée pour le traitement préventif des ulcères.

Auteur, année, type d'étude	Nombre de patients/ nombre de patients avec ulcères digitaux ou troubles trophiques	Nombre de patients avec sclérodermie	Iloprost : schéma posologique	Durée de suivi	Effets sur les ulcères digitaux ou troubles trophiques
Biasi, 1998, étude ouverte non controlée[68]	20/NP	20	Iloprost 0,5 à 2ng/kg/min x6h/J x5J/mois x 1 an	1 an	Diminution d'un score composite des lésions ischémiques de 31.8 +/- 19.1 à 2.2 +/- 2.0. p<0.05
Bettoni, 2002, étude prospective observationnelle non controlée[69]	30/21	30	Iloprost 0,5 à 2ng/kg/min x6h/J x5J puis 1J/3s x 3 ans (médiane de suivi)	Médiane de 3 ans	Cicatrisation complète des ulcères chez 90% des patients. NS
Airo, 2007, étude rétrospective cas témoins[70]	54/47	54	Iloprost 0,5 à 2ng/kg/min x6h/J x5J puis 1J/3s x 48 mois (médiane)	Médiane de 48 mois (17 à 108 mois)	Cicatrisation des ulcères chez 29 patients soit 62%, mais persistnace d'ulcères chez 18. NS
Scarsi, 2008 Etude rétrospective [71]	59/50	59	Iloprost 0,5 à 2ng/kg/min x6h/J x5J puis 1J/3sx 52 mois (médians)	Médiane de 52 mois	Cicatrisation des ulcères chez 35 patients soit 70%. NS
Caramaschi, 2009 Etude rétrospective [72]	85/29	85	Iloprost 0,5 à 2ng/kg/min x6h/J x1J/mois ou 5J/3mois	Médiane de 86 mois (±31,5)	41% des patients avec ulcère ont développé leurs ulcères avant l'iloprost, 37,9% avant et pendant l'iloprost, 20,7% après l'iloprost NS
Caramaschi, 2011 Etude rétrospective observationnelle [73]	115/41	115	Iloprost 0,5 à 2ng/kg/min x6h/J x1J/mois ou 5J/3 à 4 mois	>3 mois, Médiane de 98.8 ± 37.5 mois	Pas d'évaluation des ulcères, mais des complications : 0,31 imputation pour nécrose digitale pour 100 patients-années traités par iloprost
Colaci, 2016 Etude de cohorte rétrospective observationnelle [74]	55/31	55	Iloprost 0,8 à 1ng/kg/minx6H/J X3J si ulcère puis X1J/mois	Médiane de 10 ±4,2 ans	Cicatrisation chez 71% des patients avec ulcère
Foti, 2016 Etude rétrospective [75]	68/29	68	Iloprost 0,5 à 2ng/kg/min x6h/J X6J/mois	7,1 ±2,9 ans	Cicatrisation des ulcères significative : 42.6% d'ulcère avant iloprost, versus 11.8%, après traitement $p < 0.001$

Tableau 7 : Etudes observationnelles évaluant l'efficacité de l'ilomédine en intraveineux de façon répétée pour les ulcères digitaux de la sclérodermie systémique
s: semaine J : jour

Toutefois, même si l'efficacité du traitement par ilomédine dans la cicatrisation des ulcères digitaux est démontrée, il faut souligner qu'aucune étude n'avait comme critère principal de jugement cet item, que les schémas d'administration étaient extrêmement variables tant sur la durée que sur la posologie avec pour certaines études une perfusion quotidienne pendant 3 à 5 jours, suivie d'une perfusion d'une journée à distance (à 8 semaines ou toutes les 6 semaines), ou avec des cures mensuelles [75]. Enfin, certaines études « en vie réelle »

préconisaient même un traitement similaire à celui de la Maladie de Buerger avec une cure initiale de 28 jours [76].

c. Autres modalités thérapeutiques :

Les assauts liquidiens ou hémodilutions ne sont pas recommandés par le PNDS dans un contexte de données insuffisantes. Leur effet antiagrégant plaquettaire et antithrombotique est démontré, maximal avec l'hydroxyethylamidon [77][78] (Voluven® ou Restorvol®), permettant une amélioration clinique significative en cas d'occlusion ischémique de la veine centrale de la rétine dans une petite étude prospective randomisée[79], mais sans efficacité sur la mortalité dans les accidents vasculaires ischémiques [80]. Ils pourraient paradoxalement altérer l'endothélium vasculaire (montré par une augmentation sérique de protéines du glycocalyx)[81]. Le rationnel de leur utilisation est d'obtenir une situation rhéologique optimale aux alentours d'une hématocrite à 35%, seuil auquel la viscosité plasmatique est faible, limitant ainsi les forces de cisaillement tout en apportant suffisamment d'unités d'oxygène par les globules rouges.

Les inhibiteurs de la 5-phosphodiestérase, avec en chef de file le sildénafil (REVATIO®), font partie des traitements cités par le PNDS du phénomène de Raynaud (efficacité démontrée sur la durée, la fréquence du Raynaud, la mesure de la vitesse du flux capillaire, et le Raynaud's condition score[82]). Sans être recommandé par le PNDS, le vardénafil, commercialisé sous le nom de LEVITRA®, a montré une diminution du Raynaud's condition score dans une étude ouverte[83]. Quant au tadalafil, commercialisé sous le nom de CIALIS®, à demi vie plus longue, les études sont contradictoires ; pas d'efficacité dans deux études prospectives contrôlées[84], [85], mais diminution de la fréquence, de la durée du Raynaud, du Raynaud's condition score dans une autre [86] avec des patients plus jeunes et traités par inhibiteur calcique associé. Globalement, une méta-analyse de 6 études (3 avec le tadalafil, 2 avec le sildénafil, 1 avec le vardénafil) confirme l'efficacité de cette classe sur la durée, la fréquence des crises de Raynaud et le Raynaud's condition score. Dans le traitement des ulcères digitaux, ces molécules ne sont pas recommandées par le PNDS, même si elles ont montré une efficacité en terme de diminution du nombre d'ulcère digital[82][86][87], de diminution de la douleur globale, de diminution de l'impotence fonctionnelle pour les activités de la vie quotidienne. Ces molécules sont recommandées par

la société anglaise de rhumatologie en 2016[88].

L'injection de toxine botulique inhibe la libération des vésicules d'acétylcholine dans l'espace synaptique, ce qui inhibe la vasoconstriction des muscles lisses. Son injection dans la main permet une diminution de la fréquence et des conséquences du phénomène de Raynaud chez les patients sclérodermiques[89], mais aussi une cicatrisation des ulcères (cicatrisation de 48% des ulcères dans une étude rétrospective américaine[90], de 100% des ulcères dans une étude rétrospective américaine[91], cicatrisation de 100% des ulcères digitaux de 10 patients dans une étude prospective française[92], de 5 patients dans une étude prospective japonaise[93]). Cependant, la cicatrisation des ulcères était toujours un critère secondaire (étude menée sur le phénomène de raynaud). Les protocoles utilisés diffèrent quant au nombre d'injections, à la localisation, et donc à la quantité globale de toxine botulique injectée.

Enfin, la réinjection intra-digitale sous cutanée de la fraction vasculaire stromale autologue d'origine adipeuse semble diminuer significativement la fréquence des phénomènes de Raynaud[94], mais aussi le nombre d'ulcères digitaux et diminuer le recours à l'ilomédine chez 8 patients qui avaient nécessité antérieurement de l'ilomédine sur les 12 patients de SCLERADEC1[95] (étude SCLERADEC II prospective randomisée contrôlée contre placebo multicentrique française en cours (NCT02558543) et étude équivalente aux USA en cours(NCT02396238)).

d. Traitement curatif chirurgical :

Les amputations chirurgicales ne sont pas recommandées compte tenu du risque de mauvaise cicatrisation. Il est préférable de laisser évoluer la zone de nécrose sous soins locaux jusqu'à la cicatrisation ou l'auto-amputation (survenant dans 0,5% des cas de la cohorte canadienne[55]), sauf en cas de gangrène humide, d'ostéite résistante au traitement médical ou d'ulcération trop étendue sans espoir de ré-épithélialisation.

La sympathectomie péri-artérielle des artères digitales, inter-métacarpiennes, radiales et ulnaires, éventuellement couplée à des reconstructions artérielles microchirurgicales n'est recommandée que comme intervention de sauvetage d'après le PNDS, arguant d'une

absence de démonstration de l'efficacité et d'un taux de récidive important.

Cette technique chirurgicale élaborée en 1980 par Flatt consiste à dénerver l'adventice afin d'empêcher la vasoconstriction périphérique médiée par le système sympathique. Elle peut être pratiquée au niveau du doigt, de l'arcade palmaire, des artères ulnaire et radiale, voire jusqu'au tiers proximal de l'avant bras (nerf de henlé)[96]. Son efficacité n'a jamais été démontrée par des études prospectives contre placebo mais le suivi postopératoire est en faveur d'une moindre récidive des phénomènes de Raynaud, d'une meilleure thermorégulation objective[97], et d'une moindre récidive d'ulcères digitaux[98]. Elle n'est utilisée qu'en cas d'ulcères ischémiques[96].

Une réduction chirurgicale d'une calcification peut être proposée en cas d'ulcérations douloureuses, persistantes, ou surinfectées non contrôlées par l'antibiothérapie.

e. Traitement préventif des ulcères digitaux :

Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline inhibent les effets de l'endothéline, vasoconstrictrice sur le muscle lisse et stimulant la prolifération des fibroblastes, en inhibant l'interaction entre l'endothéline 1 et ses récepteurs ET-A et ET-B. Le Bosentan, commercialisé sous le nom de TRACLEER®, a montré dans l'étude RAPIDS-1, étude prospective multicentrique internationale de 122 patients, une diminution de 48% du nombre d'ulcère apparu durant la période de l'étude de 16 semaines, une amélioration de la capacité fonctionnelle des mains, sans efficacité démontrée comme traitement curatif des ulcères[99]. Ces résultats ont été confirmés dans l'essai prospectif RAPIDS-2, incluant 188 patients et dont l'évaluation à 24 semaines de traitement, a démontré une diminution de 30% des nouveaux ulcères sans traitement des ulcères déjà présents[100]. Ce traitement est recommandé par le PNDS en prévention secondaire, mais pas par la Food Drug Administration[101].

L'ilomédine n'est pas recommandée en traitement préventif par le PNDS, mais dans la mise à jour des recommandations EUSTAR 2016, l'ilomédine est considérée comme un potentiel traitement préventif des ulcères digitaux chez les patients ne répondant pas aux traitements oraux[102], sans préciser la dose et la fréquence.

L'analyse de la littérature concernant la durée de traitement par iloprost et son efficacité dans le traitement curatif des ulcères ne permet pas aujourd'hui d'en définir parfaitement les contours. De ce fait nous avons mené cette étude d'évaluation des pratiques sur deux centres experts de la sclérodermie afin d'une part d'analyser nos prises en charge, et d'autre part de mieux analyser en conditions de vie réelle l'intérêt de prolonger la durée de perfusion de ce traitement couteux, parfois mal toléré et encore trop souvent à usage hospitalier exclusif.

IV. Matériels et méthodes :

A. Objectifs :

L'objectif principal de cette étude de cohorte bicentrique rétrospective était d'évaluer les pratiques de prescription de l'ilomédine en traitement curatif des ulcères digitaux de la sclérodermie en données de vie réelle, et d'évaluer la cicatrisation des ulcères digitaux selon la prolongation ou non de la durée de perfusion au delà des recommandations du PNDS (plus de 5 jours). Le critère principal de jugement était le taux de succès thérapeutique à 1 mois. Le succès thérapeutique était défini par la cicatrisation d'au moins 50% des ulcères digitaux ischémiques présents à l'initiation de la perfusion (critère repris de l'étude princeps de Wigley et al[61] avec délai de 1 mois et non 3 semaines pour une meilleure faisabilité).

Les critères secondaires étaient le taux de succès à 3 mois et à 6 mois.

B. Population :

Les critères d'inclusion étaient :

- diagnostic de sclérodermie par le score EULAR (supérieur ou égal à 9).
- présence d'au moins un ulcère digital actif (ulcère ischémique, pulpaire ou en regard des interphalangiennes, selon les recommandations nord américaines d'étude des ulcères digitaux de la sclérodermie[43]), défini théoriquement par une perte de substance épithéliale.

- traitement de l'ulcère digital par ilomédine en intraveineux

La perfusion d'ilomédine se faisait selon le protocole recommandé suivant. La posologie variait d'un minimum de 0,5 ng/kg/min à un maximum de 2 ng/kg/min, durant 6 heures par jour. Les jours 1 à 3 de l'administration correspondaient à la phase de titration, ou phase d'adaptation posologique. Durant cette période la perfusion était débutée à 0,5 ng/kg/min, puis majorée toutes les 30 minutes, si possible, jusqu'à un maximum de 2 ng/kg/min (dose maximale théorique de perfusion). Ce schéma était répété à l'identique de J1 à J3 ; la dose à H6 du 3ème jour définissait la dose optimale du patient. A partir du quatrième jour, la perfusion débutait d'emblée à la dose optimale du patient.

Les critères d'exclusion étaient :

- absence de suivi suffisant pour évaluer l'efficacité de l' ilomédine sur la cicatrisation des ulcères défini comme un suivi inférieur à 3 mois
- données manquantes concernant les ulcères (localisation, cicatrisation).

C. Recueil de données :

Les patients sclérodermiques ayant reçu de l'ilomédine pour traiter au moins un ulcère digital dans les centres hospitaliers universitaires de Rouen et de Saint Antoine à Paris ont été identifiés :

- à Rouen : à partir de la cohorte identifiée d'ischémie digitale, par recherche de diagnostic de sclérodermie, puis par recherche dans les dossiers de prescription d'ilomédine (la prescription d'ilomédine n'étant pas informatisée sur la durée de l'étude)
- à Paris : à partir de la liste des patients ayant reçu de l'ilomédine de 2012 à 2016 obtenue par interrogation du logiciel de prescription informatisée, par recherche dans les dossiers de diagnostic de sclérodermie avec ulcère digital.

Les données ont été complétées par inclusion des perfusions ayant eu lieu de 2000 à 2017, les patients ayant souvent reçu plusieurs cures d'ilomédine.

Une fiche de recueil de données préétablie (annexe) a permis de recueillir les données pour chaque perfusion d'ilomédine incluse. Ainsi les données démographiques, les caractéristiques de la sclérodermie (caractère systémique ou non, sous type cutanée limitée ou diffuse), les atteintes d'organe, les données de la capillaroscopie, le profil immunologique et l'évolution étaient colligés. Enfin les traitements précédemment reçus et les traitements lors de la prise en charge de l'ulcère étaient également recueillis.

Une attention particulière était portée sur les caractéristiques des ulcères, à savoir : le nombre, la localisation exacte, le type (ischémique, sur fibrose ou sur calcinose ; des ulcères ne correspondant pas aux critères stricts d'inclusion pouvant être associés chez les patients), le caractère compliqué (infection des tissus mous, gangrène, ostéite), la présence d'ulcères cicatriciels étaient précisés. Leur retentissement était évalué par l'EVA, le score de la main de Cochin, l'activité professionnelle (en activité, au chômage, retraité, en arrêt de travail, en invalidité).

Les caractéristiques de la perfusion d'ilomédine étaient précisées (le nombre de jours de perfusion, la tolérance), l'association à une hémodilution par macromolécules, à une perfusion par cristalloïdes, à une saignée. L'efficacité de la perfusion étaient notée avec un relevé le plus précis possible du nombre d'ulcères présents, de leur type, de leur localisation, jusqu'à cicatrisation (la cicatrisation étant définie par la cicatrisation d'au moins 50% des ulcères initialement présents à la perfusion), permettant de définir le nombre de jours entre le J1 d'ilomédine et la cicatrisation, et le caractère cicatrisé ou non à 1, 3 et 6 mois. Etaient également relevés le nombre de jours entre le J1 d'ilomédine et la survenue constatée par un médecin d'un nouvel ulcère, et la prochaine perfusion d'ilomédine.

D. Analyses statistiques :

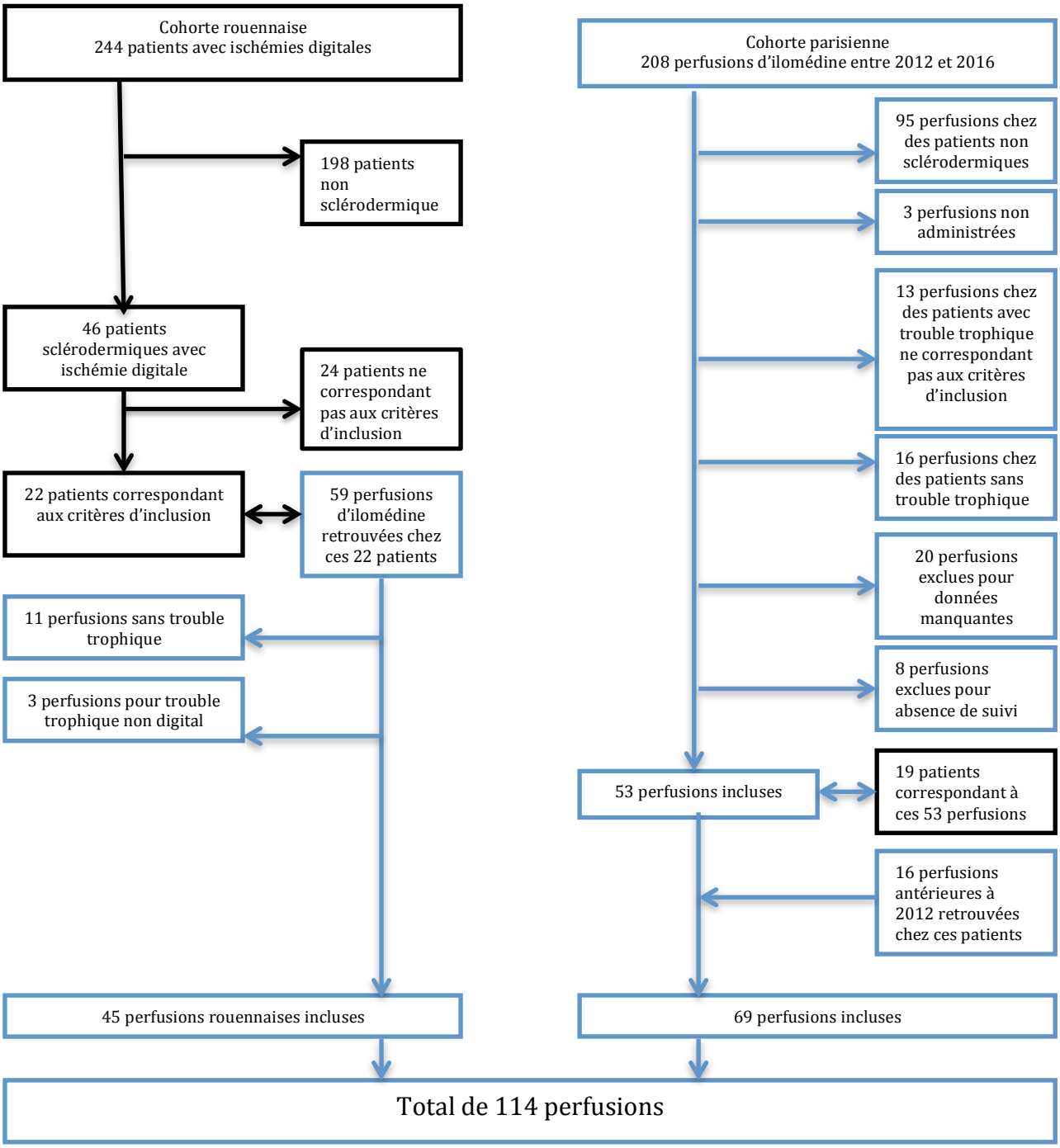
Les résultats étaient exprimés en moyenne ± écart type pour les variables quantitatives et en pourcentage pour les variables qualitatives.

Les analyses statistiques et représentations graphiques ont été réalisées grâce aux logiciels EXCEL (Microsoft, Redmond, WA, U.S.A.) et SPSS Statistics (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.). L'hypothèse alternative était admise pour un niveau de signification statistique $p<0,05$ pour tous les tests statistiques. Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide du test de Mann Whitney avec un degré de significativité de 0.05. Les variables qualitatives sont

comparées à l'aide du test de Chi2 ou du test exact de Fisher si les effectifs comparés sont trop faibles, avec un degré de significativité de 0.05, en bilatéral. Les courbes de survie ont été établies avec des analyses de Kaplan Meyer.

V. Résultats :

A. Flow-chart :



B. Données observationnelles :

1. Données sociodémographiques des patients (données à la première perfusion)

Un total de 114 perfusions a été inclus, correspondant à une population de 41 patients, (22 patients du CHU de Rouen et 19 patients de l'hôpital Saint Antoine). La population était majoritairement féminine, caucasienne, avec une forme systémique plutôt cutanée limitée.

	N (%)
Sexe	
Féminin	32 (78,0)
Masculin	9 (22,0)
Age moyen à la première perfusion	47,3 [14,7]
Ethnie	
Caucase	27 (65,9)
Afrique subsaharienne	10 (24,4)
Autre	4 (9,8)
Sous-type de sclérodermie cutanée	
Limitée	31 (75,6)
Diffuse	10 (24,4)
Sine scleroderma	0
Early scleroderma	0
Maladie professionnelle (1DM)	5 (12,5)
Microangiopathie organique à la capillaroscopie (14DM)	24 (88,9)
Stade précoce (1DM)	8 (34,8)
Stade actif	6 (26,1)
Stade tardif	8 (34,8)
Score EULAR	16,0 [4,37]
Autoanticorps	
FAN positif	39 (95,1)
Anticorps anticentromère (1DM)	12 (30,0)
Anticorps anti Scl70 (1DM)	16 (40,0)
Anticorps antiARNpolIII (1DM)	3 (7,5)
Anticorps antiU1RNP (8DM)	5 (15,2)
Anticorps antiU3RNP (9DM)	1 (3,0)
Anticorps antiPmScl (9DM)	2 (6,2)
Anticorps antiKu (9DM)	1 (3,0)
Tabac	
Pas de tabac	26 (63,4)
Actif	13 (31,7)
Sevré	2 (4,9)
Tabac en PA	9,08 [20,3]
Diabète	2 (4,9)
Hypertension artérielle	2 (4,9)
Hypercholestérolémie	2 (4,9)
Surpoids (1DM)	15 (37,5)

Tableau 8 : Description de la population (à la première perfusion incluse dans l'étude). Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (pourcentage), et les données qualitatives sont exprimées en moyenne (écart type).

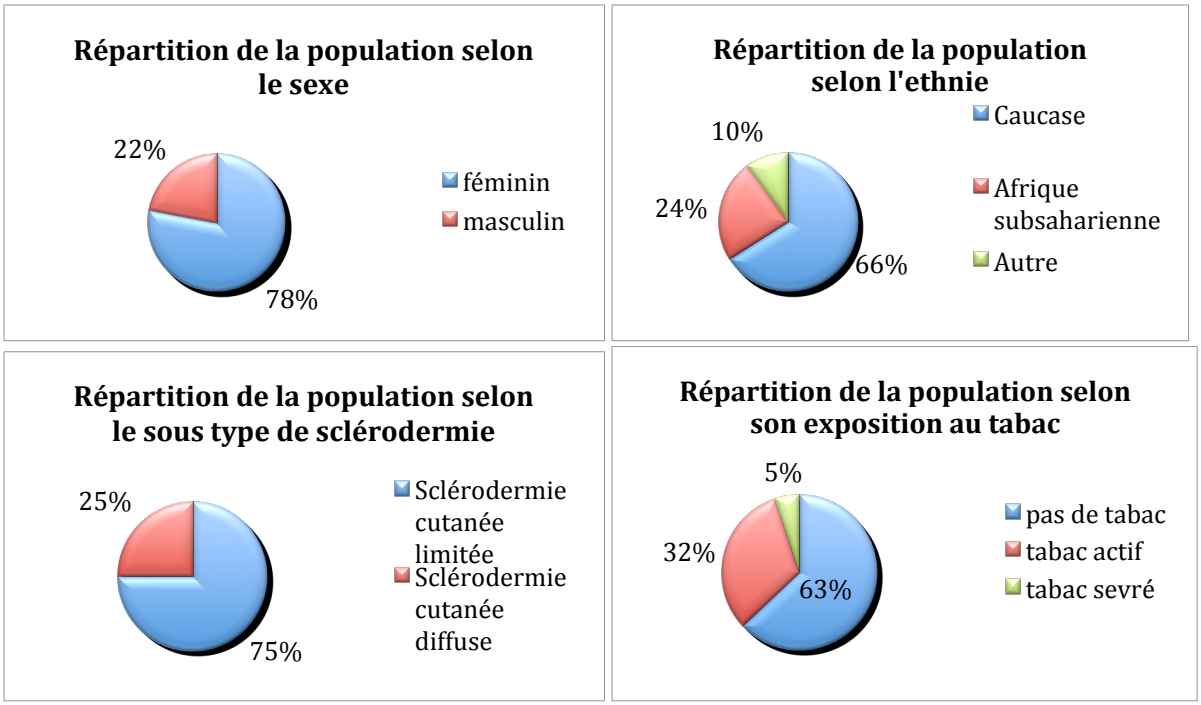


Figure 2 : Répartition de la population selon le sexe, l'ethnie, le sous type de sclérodermie, l'exposition au tabac

Chaque patient a reçu entre 1 et 12 perfusions (détaillé ci dessous).

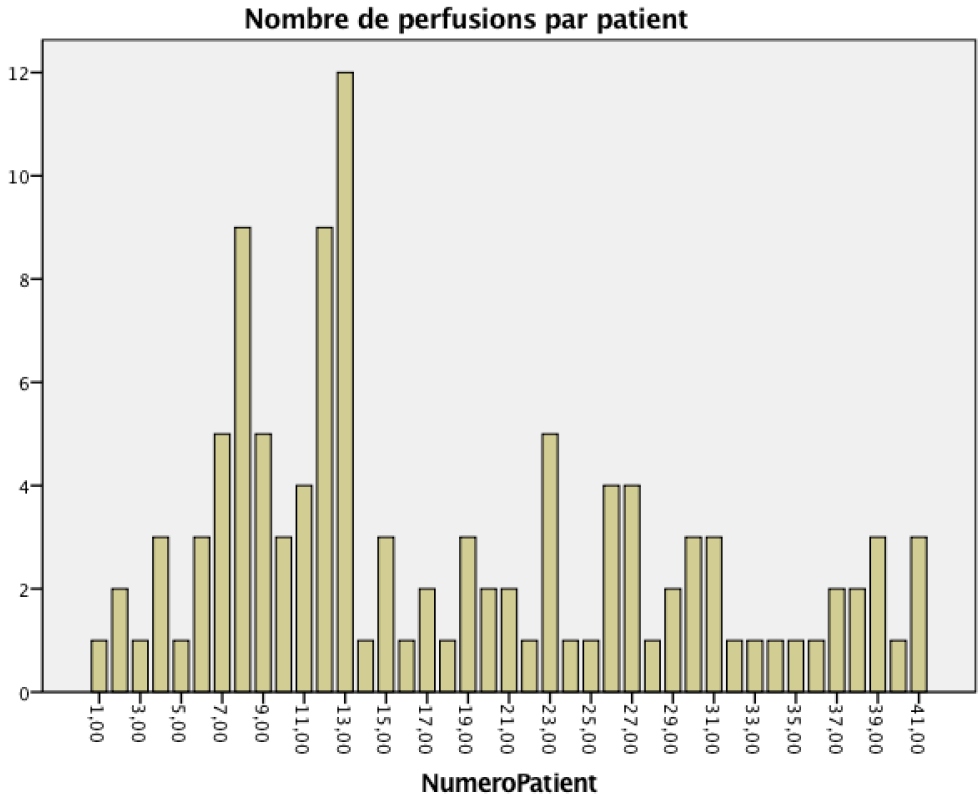


Figure 3 : nombre de perfusion(s) reçue(s) par patient

2. Caractéristiques de la sclérodermie et traitements reçus:

a. Caractéristiques de la sclérodermie des patients et traitements reçus, à la première perfusion :

A la première perfusion, la sclérodermie évoluait depuis peu de temps : 8,7 ans +/- 8,2 de moyenne depuis le 1er phénomène de Raynaud, 6 ans +/- 5,18 de moyenne depuis le premier symptôme non Raynaud et 3,5 ans +/- 4,5 de moyenne depuis le 1er ulcère digital.

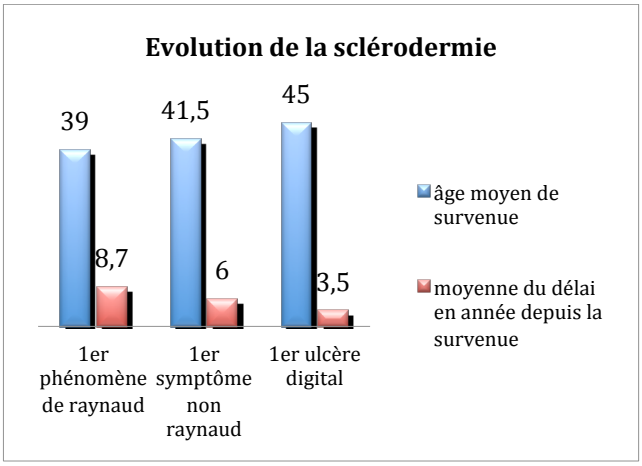


Figure 4 : Evolution de la sclérodermie depuis le diagnostic à la première perfusion

Les atteintes d'organe de la sclérodermie de notre cohorte sont décrites ci dessous :

Atteintes d'organes de la sclérodermie	N (%) ou moyenne [écart-type]
HTAP (confirmées au cathétérisme droit)	2 (4,9)
PAPS échographique (7DM)	29,1 (6,48)
VITmax (m/s) (25DM)	2,37 [0,75]
Pneumopathie infiltrante diffuse	13 (31,7)
DLCO inférieure à 60% n=37	7 (18,9)
Crise rénale sclérodermique	0 (0)
Reflux gastrooesophagien	28 (68,3)
Béance oesophagienne	24 (58,5)
Pseudo obstruction intestinale chronique	1 (2,4)
Incontinence anale	1 (2,4)
Arthralgies inflammatoires	17 (41,5)
Myosite inflammatoire	5 (12,2)

Tableau 9 : Caractéristiques de la sclérodermie dans notre population (à la première perfusion incluse dans l'étude)

Le score de Rodnan et le test de marche n'ont pas été pris en compte en raison des nombreuses données manquantes (25 et 32, respectivement).

Concernant les traitements reçus avant leur première perfusion (poursuivis ou arrêtés), seulement 78% des patients avaient reçu un inhibiteur calcique, alors que 12,2% des patients avaient déjà reçu du Bosentan avant leur première perfusion. Presqu'un quart des patients avait reçu un immunosuppresseur, en dehors d'une corticothérapie per os fréquente (29,3% de corticothérapie per os), se répartissant en 12,2% des patients ayant reçu du cyclophosphamide, 2,4% du mycofénolate mofétil, 9,8% du méthotrexate. Concernant les traitements chirurgicaux des ulcères, aucun patient n'avait à la première perfusion d'antécédent d'amputation, un patient avait bénéficié d'une sympathectomie et un d'une exérèse chirurgicale de calcinose.

b. Caractéristiques de la sclérodermie des patients à chaque perfusion :

Sur les 41 patients inclus, les 25% de patients ayant une forme diffuse ont reçu 37% des perfusions, reflétant plus de répétition des perfusions chez les sclérodermies cutanées diffuses que limitées (avec une moyenne de nombre de perfusions de 5,2 perfusions chez les sclérodermies cutanées diffuses versus 3,3 chez les sclérodermies cutanées limitées, soit une comparaison de moyenne avec p=0,002 en bilatéral avec intervalle de confiance à 95%).

Au moment où la perfusion était réalisée, la sclérodermie évoluait depuis en moyenne : 10,7 ±7.8 ans depuis le premier phénomène de Raynaud, 8,55 ±5,3 ans depuis le premier phénomène non Raynaud, 5,69 ±5,03 ans depuis le premier ulcère digital. Parmi ces 114 perfusions, 103 soit 90,4% étaient réalisées pour une récidive d'ulcère et non un premier ulcère digital.

3. Ulcères de la cohorte :

Le nombre d'ulcères ischémiques digitaux était de 246 ulcères, répartis en 212 ulcères pulpaires et 34 ulcères en regard des interphalangiennes, avec une majorité d'ulcères

multiples. Ils étaient majoritairement retrouvés sur la main droite (55,7%), sur l'index puis le majeur (respectivement 31,7% et 29,7%).

La répartition des ulcères digitaux parmi les patients était marquée par un patient présentant un nombre d'ulcères nettement plus élevé (10 ulcères digitaux ischémiques). Ce patient n'a reçu qu'une seule perfusion.

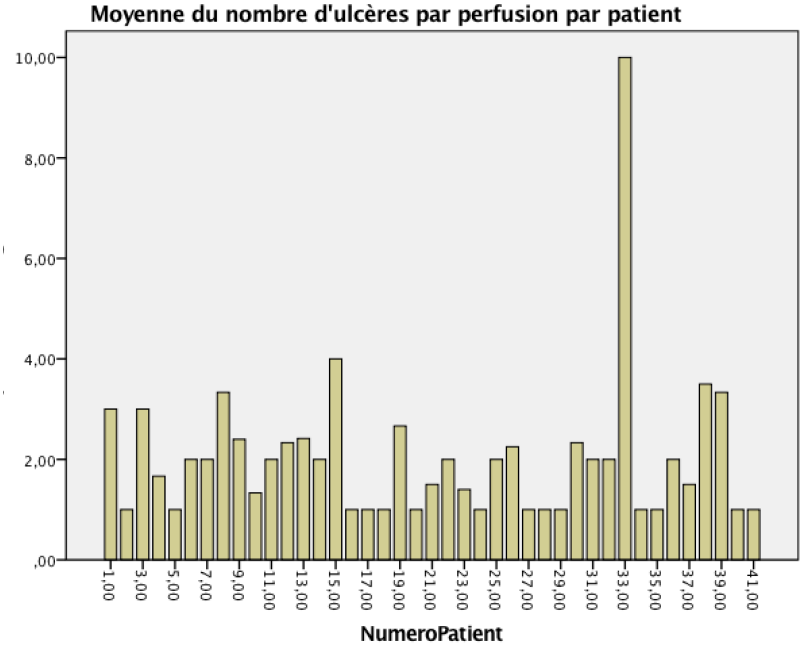


Figure 5 : Moyenne du nombre d'ulcères digitaux ischémiques par perfusion par patient

La moitié des perfusions ont été réalisées pour un seul ulcère digital ischémique par patient.

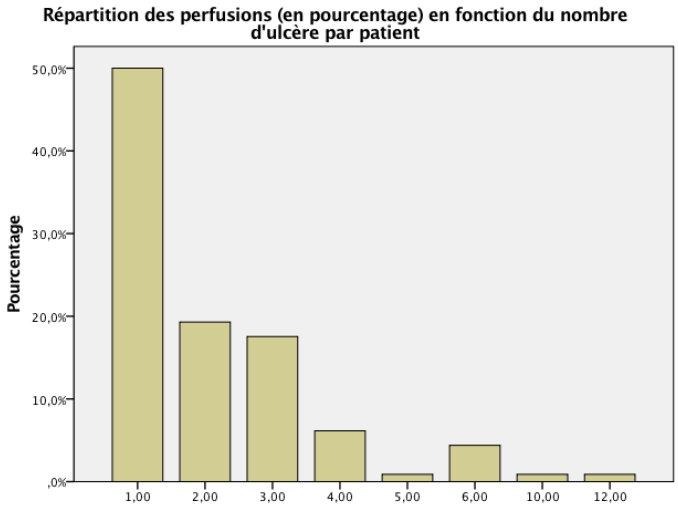


Figure 6 : Répartition des perfusions (en pourcentage) en fonction du nombre d'ulcère par patient

Ces ulcères étaient associés à 31 autres ulcères (21 ulcères ischémiques non digitaux, 4 ulcères de calcinose et 5 ulcères d'extension en regard des métacarpophalangiennes).

Le retentissement professionnel de ces ulcères était majeur : les patients n'étaient en activité que dans 38,5% des cas au moment des perfusions (chômage dans 7,7%, retraite dans 10,6%), avec une incapacité de travailler due à la maladie dans 43,3% des perfusions (10,5% en arrêt de travail et 32,7% en invalidité). Le score de la main de Cochin n'a pu être pris en compte en raison de nombreuses données manquantes.

Ces ulcères étaient compliqués d'infection des parties molles dans 11,4%, d'ostéite dans 2,6%, avec amputation durant l'hospitalisation dans 1,7% au moment des perfusions.

4. Perfusions d'iloprost :

Les perfusions ont duré en moyenne 7,3 jours ± 4,6 jours, avec des extrêmes allant de 1 à 28 jours.

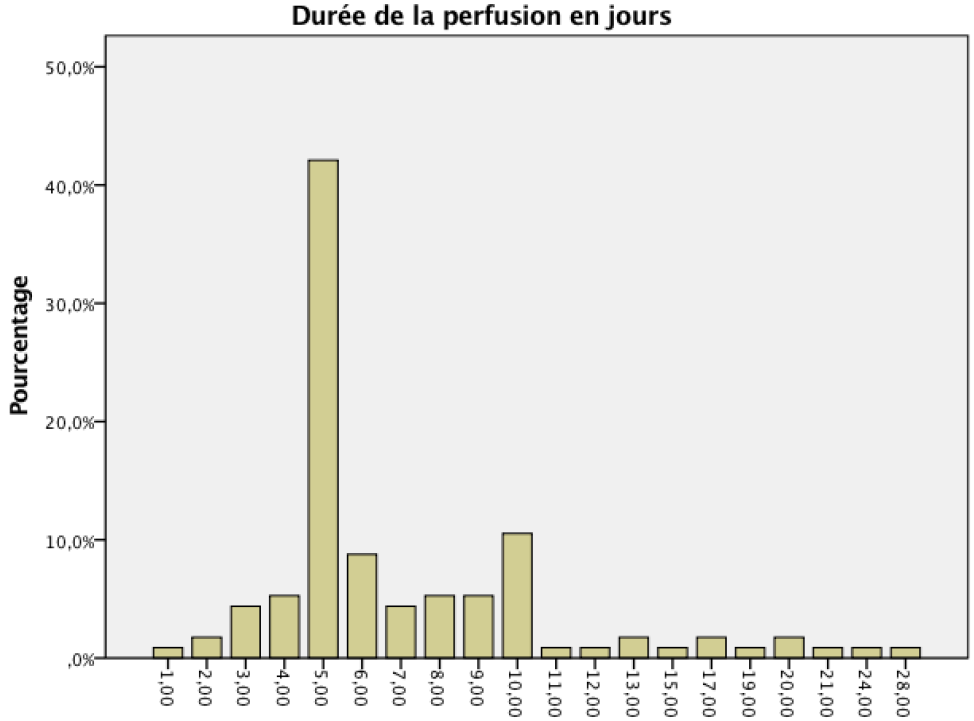


Figure 7 : Répartition des perfusions d'iloprost en pourcentage des 114 perfusions, en fonction de la durée de perfusion en jours

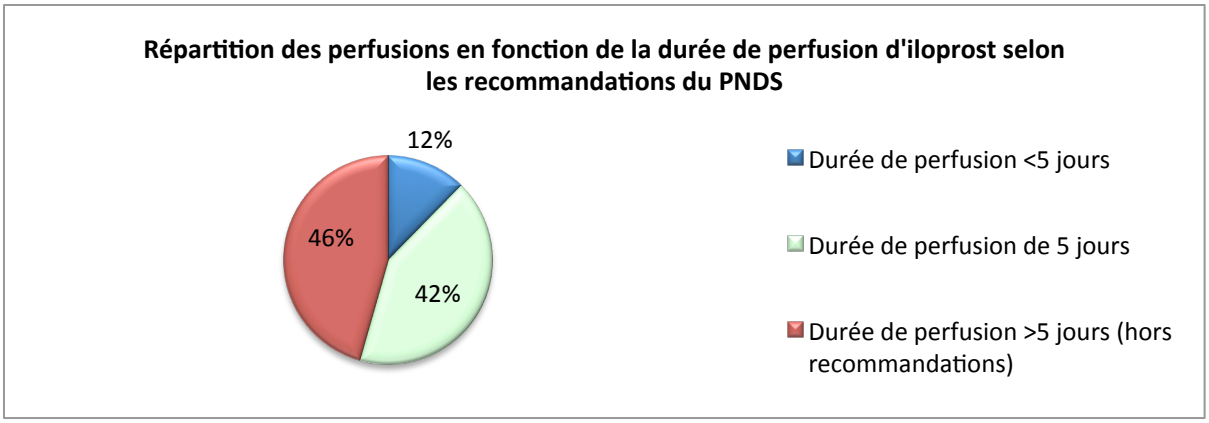


Figure 8 : Répartition des perfusions d'iloprost selon les recommandations du PNDS

Le débit moyen était de 1,7 ng/kg/min [0,50] mais avec un débit médian de 2ng/kg/min soit un débit maximum atteint chez plus de la moitié des patients permettant d'évaluer l'efficacité.

Les traitements à l'entrée en hospitalisation pour la perfusion d'iloprost sont décrits ci dessous :

Inhibiteur calcique	95 (83,3)
Inhibiteur de la 5-phosphodiestérase (sildenafil)	31 (27,2)
Sildenafil 20mg/j	3
Sildenafil 60mg/j	25
Sildenafil 80 mg/j	3
Antagoniste des récepteurs de l'endothéline (bosentan)	12 (10,5)
Bosentan 62,5mg x2/J	6
Bosentan 125mg x 2/J	7
Inhibiteur de l'enzyme de conversion	21 (18,4)
Antagoniste du récepteur de l'angiotensine	2 (1,8)
Statine	3 (2,6)
Antiagrégant plaquettaire	14 (12,3)
Corticothérapie per os	30 (26,3)
Dose moyenne de corticoides per os parmi ceux en recevant	9,6 [6,4]
Corticothérapie intraveineuse	0
Mycophénolate mofétil	2 (1,8)
Méthotrexate per os	0
Méthotrexate sous cutané	5 (4,4)

Tableau 10 : traitement à l'entrée

Une hémodilution était associée dans 31,1% des cas (8 données manquantes) réparties en 17 perfusions de 500ml d'hydroxyéthylamidon, 10 perfusions de 1000ml d'hydroxyéthylamidon et 6 perfusions de 1500ml d'hydroxyéthylamidon (toutes les perfusions d'hydroxyéthylamidon étaient réparties en 500ml par jour sauf un cas de perfusion de 1000ml en une journée). Les groupes avec ou sans hémodilution n'étaient pas associés à une différence d'hématocrite (l'hématocrite moyenne de la cohorte était de 38,8% avec écart type à 4,5 ; pas de différence significative d'hématocrite entre ceux qui ont reçu ou non une hémodilution : moyenne d'hématocrite de 38,63 versus 38,58 p=0.961), ni à une différence de succès thérapeutique (ni à 1 mois, ni à 3 mois, ni à 6 mois). Une saignée était associée dans 2 perfusions soit 1,7% des perfusions d'iloprost. Dans ces deux cas, l'hématocrite à la perfusion était de 41%.

Un inhibiteur calcique était associé à 39,8% des perfusions, avec une association significative à la mauvaise tolérance (55,7% de mauvaise tolérance sans inhibiteur calcique versus 63,4% avec inhibiteur calcique, soit p=0,045 en Fisher unilatéral) mais pas avec les effets secondaires sévères. Un inhibiteur de la 5 phosphodiestérase était associé à 22,3% des perfusions et un antagoniste des récepteurs de l'endothéline à 7,1 % des perfusions (sans association significative avec la mauvaise tolérance ni les effets secondaires sévères).

La perfusion était réalisée dans 8,8% des cas sur voie centrale (6 picclines et 4 chambres implantables), posée pour la perfusion d'iloprost.

Des effets secondaires étaient rapportés dans 51,4% des cas, de type nausée céphalée, avec des effets secondaires majeurs (hypotension, vomissement) dans 20,2% des cas.

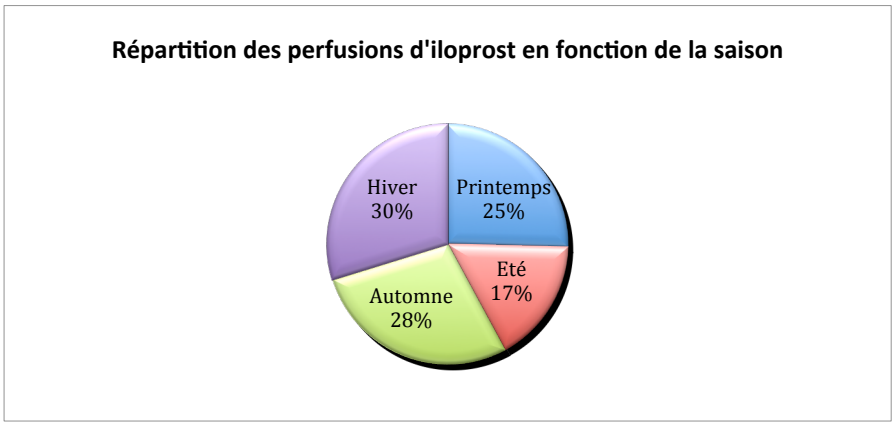


Figure 9 : Répartition des perfusions d'iloprost en fonction de la saison (pas d'association significative avec le succès thérapeutique à 1, 3 ou 6 mois selon la saison

En sortie d'hospitalisation, un antagoniste du récepteur de l'endothéline était introduit dans 8,8% des cas, majoré dans 0,9% des cas, poursuivi dans 5% des cas et arrêté dans un cas. Au total, du Bosentan était prescrit dans 15% des cas à la sortie. Concernant les autres modifications de traitement, un inhibiteur calcique était introduit ou majoré dans 18,7% des cas et un inhibiteur de la 5-phosphodiestérase dans 8,1% des cas.

5. Efficacité du traitement :

Pour respectivement 21,9% et 62,3% des perfusions, au moins 50% des ulcères étaient cicatrisés à 1 et 3 mois.

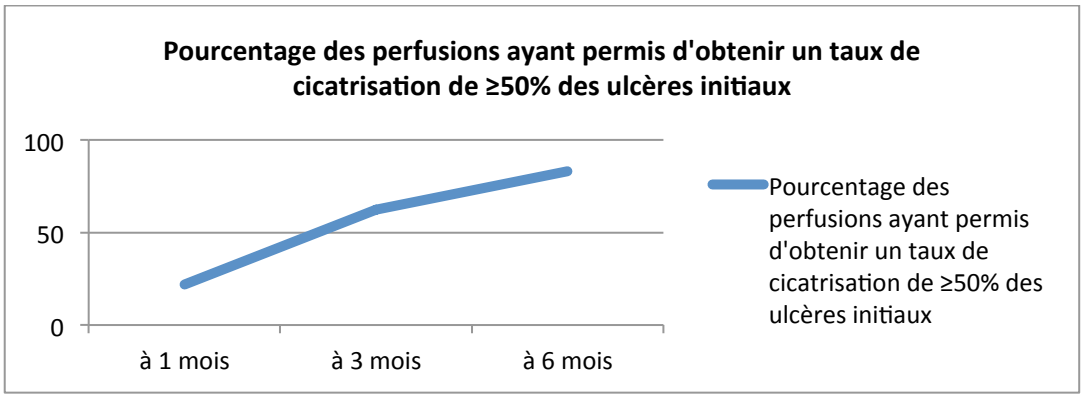


Figure 10 : Pourcentage des perfusions d'iloprost ayant permis d'obtenir une cicatrisation d'au moins 50% des ulcères initiaux à 1 mois, 3 mois et 6 mois

Dans 60% des cas, une récidive d'ulcère était notée dans l'année et dans 76% des cas dans les 2 années suivantes.

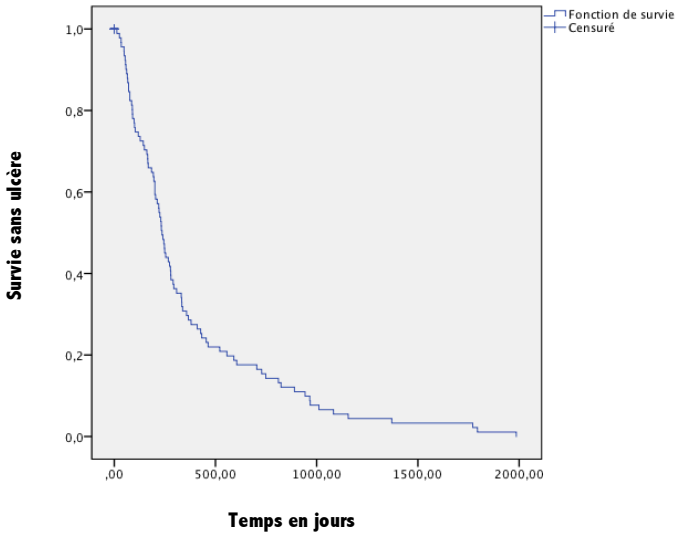


Figure 11 : Courbe de survie de Kaplan Meyer sans nouvel ulcère en jours

C. Données analytiques :

Nombre total de perfusions (n=114)	Durée de perfusion ≤5 jours	Durée de perfusion >5 jours	p
Population totale	N=62	N=52	
Données démographiques			
Sexe Masculin	13 (21,0)	19 (36,5)	0,094
CHU Centre Saint Antoine à Paris/CHU Rouen	36 (58,1)	33 (63,5)	0,571
Age moyen à la perfusion	46,6 [14,8]	49,1 [11,8]	0,324
Ethnie			
caucase	37 (59,7)	22 (42,3)	0,09
Afrique subsaharienne	19 (30,6)	20 (38,5)	0,431
autre	6 (9,7)	10 (19,2)	0,180
Tabac actif	22 (35,5)	25 (48,1)	0,187
Diabète	4 (6,5)	3 (5,8)	1,00
Hypertension artérielle	10 (16,1)	11 (21,2)	0,629
Hypercholestérolémie	1 (1,6)	2 (3,8)	0,591
Surpoids	19 (30,6)	18 (35,3)	0,688
Caractéristiques de la sclérodermie			
Sous-type de sclérodermie cutanée limitée	41 (66,1)	31 (59,6)	0,560
Anticorps anticentromère	16 (26,2)	7 (13,7)	0,158
Anticorps anti Scl70	23 (38,3)	29 (58)	0,055
Anticorps antiARNpolII	8 (13,1)	5 (9,8)	0,769
PID	16 (25,8)	25 (48,1)	**0,019**
HTAP	3 (4,8)	8 (15,4)	0,108
Atteinte digestive	52 (83,9)	40 (76,9)	0,475
Acroostéolyse	19 (33,9)	24 (47,1)	0,175
Délai depuis le 1er phénomène de Raynaud	8,05 [5,57]	9,14 [5,04]	0,279
Délai depuis le 1er symptôme non Raynaud	10,42 [8,81]	10,9[6,69]	0,741
Délai depuis le 1er ulcère digital	5,49 [5,05]	5,92 [5,06]	0,654
Traitement à l'entrée			
Inhibiteur calcique	59 (88,7)	40 (76,9)	0,130
Inhibiteur de la 5-phosphodiestérase (sildenafil)	21 (33,9)	10 (19,2)	0,094
Antagoniste des récepteurs de l'endothéline (bosentan)	6 (9,7)	6 (11,5)	0,769
Corticoide	14 (22,6)	16 (30,8)	0,395
Inhibiteur de l'enzyme de conversion	9 (14,5)	12 (23,1)	0,332
Statine	1 (1,6)	2 (3,8)	0,591
Antiagrégant plaquettaire	9 (14,5)	5 (9,6)	0,569
Caractéristiques de la perfusion			
Débit de perfusion de l'iloprost	1,62 [0,44]	1,76 [0,55]	0,165
Mauvaise tolérance	32 (54,2)	24 (48)	0,567
Effets secondaires sévères	15 (25,4)	7 (14)	0,158
Hémodilution	1 (1,6)	7 (13,5)	**0,046**
Saignée	2 (3,2)	0 (0)	0,499
Caractéristiques des ulcères			
Nombre d'ulcères digitaux ischémiques et en regard des interphalangiennes	2,35 [1,85]	1,92 [1,67]	0,193
Succès thérapeutique			
A 1 mois	8 (12,9)	17 (32,7)	**0,013**
A 3 mois	37 (59,7)	34 (65,4)	0,565
A 6 mois	52 (85,2)	42 (80,8)	0,617
Rechute			
Nouvel ulcère avant 1 an	32 (58,2)	31 (62,0)	0,842
Nouvel ulcère avant 2 ans	40 (75,4)	36 (76,6)	1,000

Tableau 11 : Données démographiques, caractéristiques de la sclérodermie, de la perfusion, des ulcères et succès thérapeutique selon la durée de perfusion d'iloprost exprimées en N(%) ou moyenne [écart type]

1. Comparaison des groupes :

Les groupes ayant reçu 5 jours ou moins d'iloprost et plus de 5 jours étaient comparables en terme d'âge, d'ethnie, de facteurs de risques cardiovasculaires, de sous type de sclérodermie limité ou diffus, de traitement à l'entrée, de tolérance de la perfusion, du nombre d'ulcères à l'entrée. Par contre, il y avait dans le groupe de durée de perfusion supérieure à 5 jours une tendance à plus de patients masculins, moins de patients caucasiens, plus d'anticorps antiScl70, plus de patients sous inhibiteur de la 5 phosphodiestérase, et, de façon significative, plus de pneumopathie interstitielle diffuse, et plus d'hémodilutions. Les complications d'ulcères (infections des tissus mous, ostéites, amputation) n'étaient pas significativement différentes entre les 2 groupes (p respectifs à 0,566, 0,591, et 0,206).

2. Succès thérapeutique :

Il y avait un taux de succès thérapeutique significativement plus élevé dans le groupe plus de 5 jours à 1 mois (p=0,013), mais cette association significative n'était plus retrouvée à 3 mois et 6 mois.

En analyse univariée, les autres facteurs associés au succès thérapeutique à 1 mois dans la cohorte globale étaient l'atteinte digestive (86,5% d'atteinte digestive dans le groupe absence de succès thérapeutique à 1 mois versus 60% dans le groupe succès thérapeutique à 1 mois, p=0,008) et un nombre moins élevé d'ulcères (1,72 +/- 0,93 versus 2,28 +/- 1,93, p=0,046).

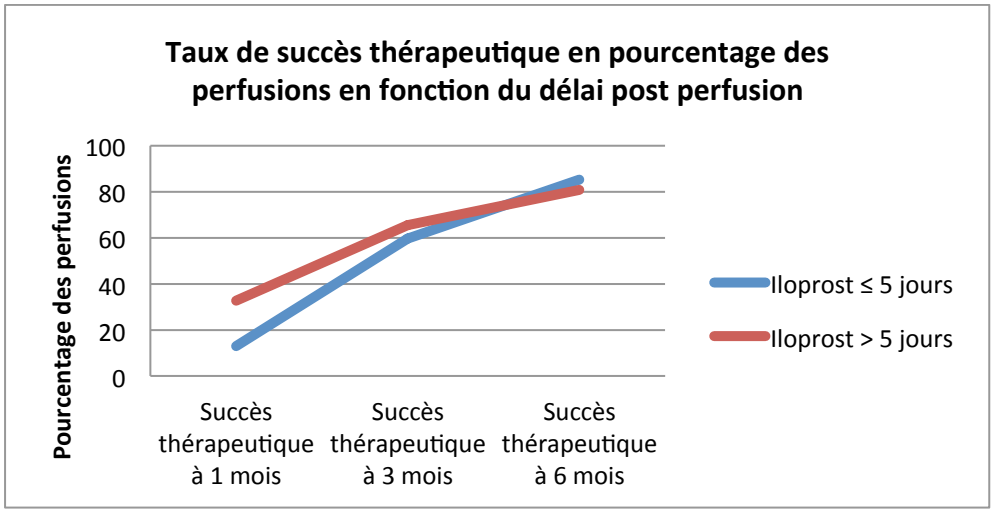


Figure 11 : Pourcentage des perfusions ayant obtenu un succès thérapeutique (cicatrisation d'au moins 50% des ulcères initiaux) en fonction du délai post perfusion d'Iloprost

VI. Discussion :

Cette étude est la première à évaluer l'efficacité de l'iloprost selon la durée de perfusion, sur une cohorte bicentrique conforme aux recommandations nord américaines d'étude des ulcères digitaux de la sclérodermie [43]. Elle confirme une utilisation de l'iloprost hors recommandation fréquente de plus de 5 jours, et met en évidence une augmentation de la cicatrisation significative à 1 mois en cas d'augmentation de la durée de perfusion d'iloprost au delà de 5 jours, mais sans différence à 3 et 6 mois. Compte tenu du retentissement des ulcères (douleur, dépendance, complications infectieuses), l'augmentation de la durée d'hospitalisation pour perfuser l'iloprost plus longtemps parait donc justifiée. De plus, il est très probable que la durée d'iloprost n'ait été allongée que chez les patients présentant les ulcères les plus sévères cliniquement, cette étude étant rétrospective (pas de différence en terme de nombre d'ulcères mais sévérité des ulcères difficiles à évaluer), ce qui aurait tendance à diminuer le taux de cicatrisation attendue.

L'absence de persistance de significativité à 3 et 6 mois est comparable à ce qui avait été retrouvé par Wigley et al : la différence de cicatrisation des ulcères était presque significative à 3 semaines mais pas à 6 ni 9 semaines [61]. Cette étude ne remet pas en cause la possibilité de traiter les ulcères par perfusions d'iloprost répétées mensuellement, ce traitement ayant montré son efficacité [75].

Les différences entre les deux groupes (durée d'iloprost inférieur ou égal à 5 jours versus supérieur à 5 jours) s'expliquaient probablement par une impression de gravité des ulcères plus importante dans le groupe plus de 5 jours, ayant conduit le clinicien à allonger la durée de perfusion : en effet, le sexe masculin, les anticorps antiScl70, la pneumopathie intersitielle diffuse étaient associés à plus de survenue d'ulcère dans la littérature (mais non à la gravité compte tenu de l'absence d'étude de facteurs de gravité des ulcères, difficile à réaliser).

Notre population était comparable aux principales cohortes et notamment à la cohorte DUO en terme de sexe ratio, de positivité d'anticorps anti centromères et d'atteinte digestive [103]. Elle différait par contre pour la moyenne d'âge des patients, plus jeunes dans notre

cohorte de 10 ans comparativement à la cohorte florentine de patients avec ulcère [55] où l'âge moyen était de 57 ans. De même, une forte proportion de patients originaires d'Afrique subsaharienne (24,4% versus 2% dans la cohorte EUSTAR) était observée dans notre étude du fait probablement du recrutement parisien. Une majorité de nos patients étaient atteints de sclérodermie cutanée limitée (que ce soit en terme de patients, 75,6%, ou de perfusions, 63,2%, versus 44 à 58% de la cohorte DUO et 56% de la cohorte espagnole). Le profil immunologique était de ce fait différent avec moins d'antiScl70 mais plus d'anticorps antiU1RNP que la cohorte DUO. De façon surprenante, pour des centres tertiaires de recours, notre population semblait moins grave que celles des cohortes habituelles avec notamment seulement 5% d'hypertension artérielle pulmonaire (21% de la cohorte EUSTAR) et 32% de pneumopathie interstitielle diffuse (38 à 52% de la cohorte DUO).

De façon intéressante, 87% des cures avaient un traitement par inhibiteur calcique alors que cette proportion n'était que de 53% dans la cohorte EUSTAR. Enfin, dans seulement 10,5% des cures, du Bosentan faisait partie du traitement à l'entrée, ce qui peut paraître étonnant puisque 90% des cures avaient lieu pour une récidive d'ulcère, alors que le taux de prescription dans la cohorte DUO était de l'ordre de 40 à 50%. Pourtant, on le retrouvait dans les traitements antérieurement prescrits pour 23,5% des cures. Etonnamment, la proportion de patients sous Sildenafil était élevée (2,3% en terme de patients mais 27,2% en terme de perfusions), alors que la proportion d'hypertension artérielle pulmonaire était plutôt faible. En terme d'analyse des pratiques, cette étude met donc en lumière une sous prescription du Bosentan dans cette population, alors que ce traitement a prouvé son efficacité en prévention des récidives d'ulcères[99], [100].
De façon concordante avec la faible sévérité de la sclérodermie dans la cohorte, les patients ont reçu peu d'immunosuppresseurs par rapport à la cohorte EUSTAR (29,3% de corticothérapie per os versus 45,3%, 12,2% de cyclophosphamide versus 15,9%, 2,4% de mycofénolate mofétil versus 4,2%, 9,8% de methotrexate versus 13,7%, pas de rituximab versus 1%).

Comparativement à la cohorte de patients sclérodermiques avec ulcères digitaux florentine [55], notre cohorte présente moins d'ulcères (équivalent de 600 ulcères digitaux

ischémiques pour 100 patients dans notre cohorte, versus 785 ulcères dans la cohorte florentine, en ne retenant que les ulcères ischémiques digitaux), autant d'ulcères que dans la cohorte française d'ECLIPSE [104] (nombre moyen d'ulcère(s) ischémique digital par patient de 2,3 versus 2,2 dans notre cohorte), mais plus d'ulcères que dans la cohorte londonnienne [50] (équivalent de 265 ulcères ischémiques pour 100 patients, mais avec 10 patients sur leurs 194 patients avec ulcère(s) ayant des ulcères des orteils et non des doigts). Les comparaisons sont difficiles, d'une part en raison de la faible proportion d'études décrivant le nombre d'ulcère(s) par patient, de l'hétérogénéité des ulcères inclus (ulcères ischémiques, sur fibrose, sur calcinose) confirmant la nécessité de suivre les recommandations nord américaines en incluant seulement les ulcères digitaux ischémiques [43]. Par ailleurs, la plupart de nos patients avaient une courte durée d'évolution de la maladie, ce qui pourrait expliquer un plus faible nombre d'ulcère par patient.

Le taux de récidive d'ulcère dans notre cohorte était élevé (60% avant un an et 76% avant deux ans versus 25% avant un an et 32% avant deux ans dasn la cohorte lilloise [105]), probablement par un biais de sélection de population : un antécédent d'ulcère augmente le risque de récidive proportionnellement au nombre d'ulcère initial (OR de récidive si présence d'un ulcère de 2,69, OR de 3,79 si présence de 2 ulcères digitaux, OR de 7,40 si présence de 3 ulcères digitaux[48]).

Le retentissement des ulcères est difficile à évaluer en l'absence du score de la main de cochin ou du Systemic Sclerosis HAQ, en raison de la période d'inclusion allant de 2000 à 2017, ces scores ayant été validés dans la sclérodermie en 2007[106]. Cependant, le nombre de patients en invalidité dans notre cohorte est légèrement supérieur à celui de la cohorte lilloise qui comprenait des patients avec et sans ulcère (34,4% des perfusions versus 25% des patients lillois). Dans celle-ci, les ulcères digitaux étaient cités comme un des facteurs entrainant des difficultés professionnelles[107], ce qui a été confirmé à partir des données de la cohorte DUO[49].

45,6% des perfusions d'iloprost ont duré plus de 5 jours, sans effet centre, traduisant la nécessité d'évaluer cette pratique, non formellement recommandée dans la sclérodermie. L'allongement de la durée de perfusion a déjà été rapporté dans quelques études allant

parfois jusque 28 jours [108], [109], [76]. De façon intéressante, une série issue de notre CHU avait déjà rapporté cette tendance avec une durée moyenne de perfusion de 7,3 jours pour 11 patients sclérodermiques avec ischémie digitale [110].

La tolérance des perfusions était plutôt acceptable, avec 49% de survenue d'effets secondaires et 19% d'effets secondaires majeurs dans notre cohorte. Ces données sont difficilement analysables par rapport à la littérature tant les descriptions d'effets secondaires et leurs définitions diffèrent d'une étude à l'autre. Ainsi, une cohorte brestoise regroupant 97 cures rapportait des effets secondaires mineurs et majeurs de 35% et 32% [76], alors qu'une étude prospective de 50 patients sclérodermiques recevant 21 jours d'ilomédine [109] n'en rapportait respectivement que 12% et 4%. D'autres études notaient jusqu'à 78% d'effets secondaires mineurs et 27% d'effets secondaires majeurs [65], [69]. L'association avec la poursuite des inhibiteurs calciques était un facteur significatif de mauvaise tolérance, comme retrouvé dans une étude de tolérance de l'ilomédine[111], mais pas avec la poursuite des inhibiteurs de la 5 phosphodiestérase ou des antagonistes des récepteurs de l'endothéline, permettant de poursuivre ces thérapeutiques pendant les perfusions d'ilomédine, et d'éviter les oublis de reprise en sortie d'hospitalisation. Certaines études ont montré une meilleure tolérance en cas de diminution du débit de perfusion (0,5ng/kg/min versus 2ng/kg/min) sans diminution significative de l'efficacité [65], [109], ce qui n'est pas retrouvé ici (p=0,465).

Près de 9% des perfusions se sont déroulées sur voie centrale, à savoir picc line ou chambre implantable, posés spécifiquement pour l'ilomédine. En effet, un des facteurs limitant l'utilisation de ce traitement est la nécessité de voie d'abord chez des patients dont la fibrose cutanée peut diminuer la facilité de perfusion, ce d'autant que l'étendue de la fibrose évaluée par le score de Rodnan est associée à la survenue d'ulcères digitaux, et que l'iloprost n'est pas efficace per os [112], [113].

Cependant, la fréquence des effets secondaires majeurs, même dans le sous groupe sans inhibiteur calcique (14,7%), conforte la nécessité d'une surveillance et adaptation du débit en cas de survenue : les perfusions d'ilomédine sont depuis peu réalisables en hospitalisation à domicile (août 2015), mais il paraît actuellement difficile de les envisager sans surveillance (simplement par pose par une infirmière à domicile).

L'hémodilution n'était pas significativement associée à un meilleur taux de cicatrisation. Elle n'a jamais été démontrée efficace dans le traitement du phénomène de Raynaud ou des ulcères digitaux, mais son effet vasodilatateur in vitro est démontré, maximal avec l'hydroxyéthylamidon[77], [78]. Dans notre cohorte, l'hémodilution consistait en une à trois perfusions de 500mL de macromolécules (hydroxyéthylamidon sous forme de Voluven® ou de Restorvol®), avec une moyenne de 833ml perfusés et une médiane de 500mL perfusés. De façon comparable à l'ilomédine, les macromolécules agiraient en restaurant l'homéostasie. Ainsi, une seule perfusion de 500ml (volume perfusé dans la majorité des hémodilutions de notre cohorte) n'était probablement pas suffisante pour être efficace, ce qui ne nous permet pas de conclure quant à son efficacité. Afin de vraiment déterminer l'efficacité de l'hémodilution, il pourrait se discuter de comparer en prospectif interventionnel 3 perfusions par semaine de 500ml de macromolécule à 5 jours d'iloprost en intraveineux chez des patients sclérodermiques présentant au moins un ulcère ischémique.

Contrairement à ce qui aurait pu être attendu, la répartition saisonnière des perfusions est plutôt équilibrée sans prédominance hivernale franche, et sans association à un meilleur succès thérapeutique, conformément à ce qui a été précédemment décrit[114].

La définition de la cicatrisation des ulcères, dans un contexte d'ulcères souvent multiples, est délicate. Nous avons retenu ici comme date de cicatrisation la date d'objectivation par un médecin de la cicatrisation des ulcères, ce qui peut induire un biais : certains médecins revoient fréquemment (deux fois par semaine) leurs patients dans les suites d'une hospitalisation pour perfusion d'ilomédine, notamment dans le cadre de consultations « pansements » en collaboration avec une infirmière pour réaliser les soins locaux, ce qui permet d'avoir une date de cicatrisation précise, alors que d'autres ne les revoient que un mois après, ce qui peut allonger la durée de cicatrisation retenue. Pour comparaison, les patients étaient réévalués toutes les 4 semaines dans l'étude Seduce[114]. Compte tenu des ulcères souvent multiples et de la difficulté liée à la différenciation patients/perfusions/ulcères, nous avons choisi de retenir la définition de succès thérapeutique lorsqu'au moins 50% des ulcères initiaux étaient guéris, comme dans l'étude de Wigley et al[61], ce qui peut être critiqué.

Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec précaution puisqu'il s'agissait d'une étude rétrospective, qui comprenait des mesures répétées sans adaptation statistique, avec un critère de succès thérapeutique criticable (cicatrisation d'au moins 50% des ulcères initiaux) car peu comparable aux autres études (la plupart décrivant le nombre d'ulcères initial et à l'évaluation, incluant possiblement à l'évaluation de nouveaux ulcères compte tenu du fort taux de récidive précoce), et un faible effectif (41 patients). Enfin, concernant la récidive, le faible taux de traitement par bosentan est une limite majeure car ce traitement a montré son efficacité pour prévenir les ulcères. En optimisant le traitement préventif, la nécessité de recours à l'iloprost devrait théoriquement diminuer avec une diminution du coût (1000 à 1500 euros par jour d'hospitalisation sans compter le coût de l'iloprost versus 2756,70 euros de coût moyen d'un mois de Bosentan) et surtout une diminution de contrainte pour le patient (diminution des hospitalisations).

Que ce soit pour évaluer l'efficacité de l'ilomédine, de l'hémodilution ou tout traitement curatif des ulcères dans la sclérodermie, il faudrait probablement proposer un score composite pour mieux évaluer la cicatrisation. En effet, l'ulcère étant défini comme une perte de tissu épidermique, devant être théoriquement mesuré au millimètre près, la cicatrisation est souvent peu précise dans les dossiers. On sait que l'ulcère est douloureux, qu'il retentit sur la qualité de vie (ce qui est déjà évaluable par la main de cochin à faire remplir par le patient donc peu chronophage pour le médecin), qu'il risque de se surinfecter. Le score devrait donc prendre en compte l'évaluation de la douleur par l'échelle visuelle analogique, le score de la main de cochin, une description précise des ulcères avec nombre, localisation et mesure de la perte de substance épithéliale, la gravité avec une infection des tissus mous définie comme une masse rénitente sous une peau tendue chaude douloureuse périulcéreuse, ou encore la visualisation d'os ou tendon. Les patients sclérodermiques souffrant d'une maladie chronique, connaissant souvent bien leur maladie, on pourrait envisager un score à remplir par le patient, ce qui leur confèrerait une responsabilité et prendrait peu de temps au médecin.

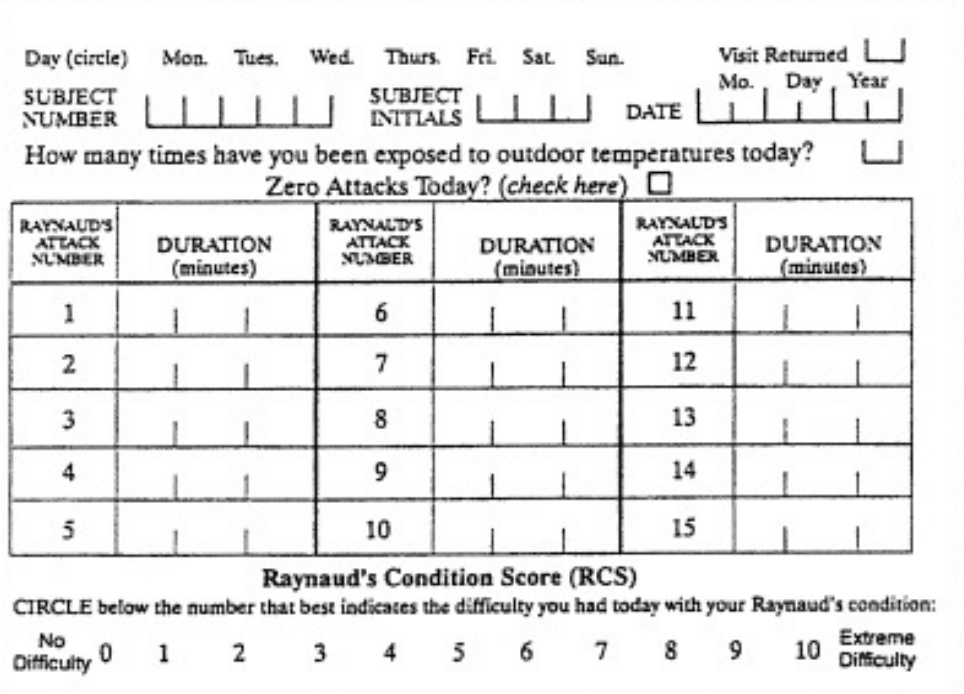
VII. Conclusion :

Cette étude de cohorte bicentrique rétrospective en conditions de vie réelle met en évidence une augmentation de la durée de perfusion d'iloprost hors recommandation actuelle du PNDS dans 45,6% des perfusions, associée à une augmentation significative du succès thérapeutique (cicatrisation d'au moins 50% des ulcères digitaux ischémiques initiaux) à un mois, dans une cohorte de sclérodermiques avec ulcère digital ischémique conforme aux recommandations nord américaines d'étude des ulcères digitaux de la sclérodermie. Cette étude, comprenant de nombreux biais, nécessite dans un premier temps la confirmation de cette association statistique dans une étude avec prise en compte des mesures répétées et avec un critère principal de jugement plus précis et plus comparable (nombre d'ulcère digital initial et à un mois), et dans un second temps, une étude prospective randomisée.

ABREVIATIONS

AECA anticorps anti cellule endothéliale
BCR B Cell Receptor
bFGF basic fibroblast growth factor
CSK c-src tyrosine kinase
EPC cellules endothéliales progénitrices
EUSTAR Eular scleroderma trials and research group
HAS haute autorité de santé
HGF hepatocyte growth factor
IRF5 Interferon regulatory factor 5
MAC membrane attack complex of complement
MSP macrophage stimulating protein
NFkB nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cell 1
PDGF platelet derivated growth factor
PGF placental growth factor
PNDS protocole national de diagnostic et de soins
TIMP tissue inhibitor of metalloproteinase
VEGF vascular endothelial growth factor
STAT4 *Signal Transducer and Activator of Transcription 4*

ANNEXES



Day (circle) Mon. Tues. Wed. Thurs. Fri. Sat. Sun. Visit Returned

SUBJECT NUMBER | SUBJECT INITIALS | DATE Mo. Day Year

How many times have you been exposed to outdoor temperatures today?

Zero Attacks Today? (*check here*)

RAYNAUD'S ATTACK NUMBER	DURATION (minutes)	RAYNAUD'S ATTACK NUMBER	DURATION (minutes)	RAYNAUD'S ATTACK NUMBER	DURATION (minutes)
1		6		11	
2		7		12	
3		8		13	
4		9		14	
5		10		15	

Raynaud's Condition Score (RCS)

CIRCLE below the number that best indicates the difficulty you had today with your Raynaud's condition:

No Difficulty 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extreme Difficulty

Raynaud's condition score[115]

Calcul de la distance de marche théorique selon Troosters et al [116]:
Distance théorique chez la femme avec encouragements : 218 + [5,14 × taille (cm)]-[5,32 × âge]-[1,80 × poids (kg)]
Distance théorique chez l'homme avec encouragements : 218 + [5,14 × taille (cm)]-[5,32 × âge]-[1,80 × poids (kg)] + 51,31m

Fiche de recueil de données

1. Identification du patient :

NOM: _ _ _ PRENOM : _ _ _ Date de naissance : _ _ / _ _ / _ _ _ _ Sexe : F □ M □
Centre hospitalier : St Antoine □ Rouen □
□ fumeur actif □ fumeur sevré □ non fumeur
profession :
ethnie : □ caucase □ afrique subsaharienne □ autre

2. Critères d'inclusion :

A. Validation des critères de classification ACR/EULAR 2013 de la SSc :

Epaississement cutané des doigts des 2 mains s'étendant en proximal des MCP		□ 9 points
Epaississement cutané des doigts	Doigts boudinés Sclérodactylie (en distalité des MCP)	□ 2 points □ 4 points
Lésions pulpaires	Ulcère digital ischémique Cicatrice pulpaire déprimée	□ 2 points □ 3 points
Télangiectasies		□ 2 points
Microangiopathie organique en capillaroscopie		□ 2 points
Pneumopathie infiltrante diffuse et/ou hypertension artérielle pulmonaire		□ 2 points
Phénomène de Raynaud		□ 3 points
Auto-Anticorps associés à la SSc (antitopoisomérase1, anticentromère, antiRNApolIII)		□ 3 points
Diagnostic validé (score≥9 points) ?		□ oui □ non

B. Présence d'au moins un ulcère actif digital :

Ulcère(s) actif(s) digital(ux)	□ oui □ non
Nombre d'ulcère(s) Localisation(s) Mécanisme	
Complications : Infection des tissus mous Ostéite gangrène	

C. Réalisation d'au moins une perfusion d'ILOMEDINE 0.5 à 2ng/kg/min pendant 6h

Réalisation d'au moins une perfusion d'ILOMEDINE 0.5 à 2ng/kg/min pendant 6h	□ oui □ non

3. Diagnostic de sclérodermie systémique :

Date du diagnostic de sclérodermie systémique : _ _ / _ _ / _ _ _ _ Age au diagnostic : _ _ _ _
Date d'apparition du premier symptôme non raynaud (année) : _ _ _ _
Durée depuis le premier symptôme non raynaud :
Date d'apparition du phénomène de Raynaud (année) : _ _ _ _
Durée depuis le premier phénomène de raynaud
Date d'apparition du premier ulcère digital (année) : _ _ _ _
Durée depuis le premier ulcère digital
Antécédent d'ulcère digital : □ oui □ non

Type de sclérodermie systémique : cutanée limitée □ cutanée diffuse □
syndrome de chevauchement : oui □ non □ si oui : connectivite associée : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Auto anticorps anti nucléaires	□ positifs □ négatifs
	Titre : _ _ _ _ _
Fluorescence	Spécificité
Homogène □ Mouchetée □ Nucléolaire □ Centromère □	Anti topoisomérase I (scl70) □ Anti centromère □ Anti ARN polymérase III □ Anti Th/To □ Anti U3RNP (fibrillarine) □ Anti U1RNP □ Anti PmScl □

	Anti Ku □ Anti nucléophosmine (B23) □ Autre : _ _ _ _ _ _ _ _ Aucune spécificité : □

Capillaroscopie péri unguéale
Date : _ _ _ _ _ normale □ microangiopathie organique □ Stade précoce □ actif □ tardif □

4. Atteintes d'organe avant la perfusion d'ILOMEDINE

organe	Type d'atteinte	Date de survenue
Peau □	Raynaud oui □ non □ Calcinose oui □ non □ Télangiectasie oui □ non □	
Poumons □	PID aucune □ limitée □ extensive □ HTAP groupe 1□ groupe 2□ groupe 3□ PAPS : VIT :	
Reins□	Crise rénale aigue□	
coeur□	Aucune □ trouble du rythme□ trouble de conduction □ dysfonction diastolique□ dysfonction systolique□ myocardite□ péricardite□	
Tube digestif □	aucune□ RGO□ trouble du transit□ dysphagie□ estomac pastèque□ malabsorption□ pseudoobstruction intestinale□ incontinence fécale□	
articulations□	aucune□ arthralgie inflammatoire□ synovite□ érosion articulaire□	
muscles□	aucune□ myalgie□ déficit□ rhabdomyolyse□ syndrome myogène en EMG□ myosite inflammatoire à la biopsie□	

5. Traitements reçus avant la perfusion d'ILOMEDINE

Traitement	posologie	Date de début	Date de fin
Arrêt du tabac □			
Inhibiteur calcique □			
Sildenafil revatio □			
Tadalafil cialis □			
Vardenafil levitra □			
Bosentan tracleer □			
Ambrisentan volibris □			
Fluoxetine □			
Corticoides iv □			
Corticoides po □			
Epoprostenol flolan □			
Cyclophosphamide iv □			
Cyclophosphamide po□			
Azathioprine □			
Mycophenolate mofetil □			
Rituximab □			
Methotrexate □			
Immunoglobulines □			

6. Traitements à l'entrée :

Traitement	posologie
Arrêt du tabac □	
Statine □	
Antiagrégant plaquettaire □	
Anticoagulant □	
Inhibiteur calcique □	
Sildenafil revatio □	
Tadalafil cialis □	
Vardenafil levitra □	
Bosentan tracleer □	
Ambrisentan volibris □	
Fluoxetine □	
Corticoides iv □	
Corticoides po □	
Epoprostenol flolan □	
Cyclophosphamide iv □	
Cyclophosphamide po□	
Azathioprine □	
Mycophenolate mofetil □	
Rituximab □	
Methotrexate □	
Immunoglobulines □	

7. Modalités de la perfusion d'ilomedine

Date du premier jour de perfusion : Dernier jour de la perfusion : soit durée en jours :
Débit : ng/kg/min durée en heures/j :
Mauvaise tolérance :
Effets secondaires majeurs : Effets secondaires mineurs :
Inhibiteur calcique associé: Bosentan associé : Revatio associé :
Numéro de la perfusion :
Hémodilution : Nombre de poches de 500ml perfusées : Molécule perfusée :
Perfusion de cristalloide :
Saignée : Hématocrite : Tension artérielle au début de la perfusion :

8. Evolution sous ilomédine

	J0	M1 [20-40]	M3 [90-105]	M6 [170-195]
Jours depuis J1 ilo				
Score de Rodnan				
Nombre d'ulcère actif				
Type d'ulcère				
Sur zones d'extension				
Sur calcinose				
Sur ischémie				
Nombre d'ulcères main droite Ischémique/IP/MCP/calcinose				
Nombre d'ulcères main gauche Ischémique/IP/MCP/calcinose				
Nombre d'ulcère non digital Ischémique/IP/MCP/calcinose				
Nombre d'ulcère pouce Ischémique/IP/MCP/calcinose				
Nombre d'ulcère index Ischémique/IP/MCP/calcinose				
Nombre d'ulcère majeur Ischémique/IP/MCP/calcinose				
Nombre d'ulcère annulaire Ischémique/IP/MCP/calcinose				
Nombre d'ulcère auriculaire Ischémique/IP/MCP/calcinose				
Cicatrisation≥50% des ulcères initiaux				
Cicatrisation				
Non cicatrisation				
Nouvel ulcère				
Nombre d'ulcère cicatriciel				
Complication				
ischémie				
gangrène				
infection				
ostéite				
amputation				
NYHA				
TM6min (en mètres)/% de la théorique				
Main de cochin				
En activité professionnelle/chômage/invalidité/arrêt maladie				
RGO				
transit				
arthralgie				
myalgie				
BIOLOGIE				
Hb				
plaquettes				
créatinine				
MDRD/Cockroft				
BNP				
CRP				
CPK				

REFERENCES

[1] C. Charles, P. Clements, and D. E. Furst, “Seminar Systemic sclerosis : hypothesis-driven treatment strategies,” vol. 367, 2006.

[2] M. Nikpour, W. M. Stevens, A. L. Herrick, and S. M. Proudman, “Epidemiology of systemic sclerosis,” *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, vol. 24, no. 6, pp. 857–869, 2010.

[3] V. Le Guern, A. Mahr, L. Mouthon, D. Jeanneret, M. Carzon, and L. Guillevin, “Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county,” *Rheumatology*, vol. 43, no. 9, pp. 1129–1137, 2004.

[4] M. Cutolo, A. Sulli, C. Pizzorni, S. Paolino, and V. Smith, “Systemic sclerosis: Markers and targeted treatments,” *Acta Reumatol. Port.*, vol. 2016, no. 1, pp. 18–25, 2016.

[5] M. Elhai, C. Meune, J. Avouac, A. Kahan, and Y. Allanore, “Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies,” *Rheumatology.(Oxford)*, vol. 51, no. 1462–0332 (Electronic), pp. 1017–1026, 2012.

[6] M. Rubio-Rivas, C. Royo, C. P. Simeón, X. Corbella, and V. Fonollosa, “Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis,” *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 44, no. 2, pp. 208–219, Oct. 2014.

[7] B. Admou, L. Essaadouni, S. Amal, N. Arji, L. Chabaa, and R. El Aouad, “Autoanticorps au cours de la sclérodermie systémique: intérêt clinique et approche diagnostique,” *doi.org*, vol. 67, no. 3, pp. 273–281.

[8] A. T. Masi, “Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma),” *Arthritis Rheum.*, 1980.

[9] E. C. LeRoy and T. A. Medsger, “Criteria for the classification of early systemic sclerosis.,” *J. Rheumatol.*, vol. 28, no. 7, pp. 1573–6, Jul. 2001.

[10] F. van den Hoogen, D. Khanna, J. Fransen, S. R. Johnson, M. Baron, A. Tyndall, M. Matucci-Cerinic, R. P. Naden, T. A. Medsger, P. E. Carreira, G. Riemekasten, P. J. Clements, C. P. Denton, O. Distler, Y. Allanore, D. E. Furst, A. Gabrielli, M. D. Mayes, J. M. van Laar, J. R. Seibold, L. Czirjak, V. D. Steen, M. Inanc, O. Kowal-Bielecka, U. Müller-Ladner, G. Valentini, D. J. Veale, M. C. Vonk, U. A. Walker, L. Chung, D. H. Collier, M. E. Csuka, B. J. Fessler, S. Guiducci, A. Herrick, V. M. Hsu, S. Jimenez, B. Kahaleh, P. A. Merkel, S. Sierakowski, R. M. Silver, R. W. Simms, J. Varga, and J. E. Pope, “2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative,” *Arthritis Rheum.*, vol. 65, no. 11, pp. 2737–2747, Nov. 2013.

[11] I. Marie, J.-F. Gehanno, M. Bubenheim, A.-B. Duval-Modeste, P. Joly, S. Dominique, P. Bravard, D. Noël, A.-F. Cailleux, J. Weber, P. Lagoutte, J. Benichou, and H. Levesque, “Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature,” *Autoimmun. Rev.*, vol. 13, no. 2, pp. 151–156, Feb. 2014.

[12] C. Feghali-Bostwick, T. A. Medsger, and T. M. Wright, “Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies,” *Arthritis Rheum.*, vol. 48, no. 7, pp. 1956–1963, 2003.

[13] P. Chairta, P. Nicolaou, and K. Christodoulou, “Genomic and genetic studies of systemic sclerosis: A systematic review.,” *Hum. Immunol.*, vol. 78, no. 2, pp. 153–165, Feb. 2017.

[14] J.-E. Martin, J. C. Broen, F. D. Carmona, M. Teruel, C. P. Simeon, M. C. Vonk, R. van 't Slot, L. Rodriguez-Rodriguez, E. Vicente, V. Fonollosa, N. Ortego-Centeno, M. A. González-Gay, F. J. García-Hernández, P. G. de la Peña, P. Carreira, A. E. Spanish Scleroderma Group, A. E. Voskuyl, A. J. Schuerwegh, P. L. C. M. van Riel, A. Kreuter, T. Witte, G. Riemekasten, P. Airo, R. Scorza, C. Lunardi, N. Hunzelmann, J. H. W. Distler, L. Beretta, J. van Laar, M. M. Chee, J. Worthington, A. Herrick, C. Denton, F. K. Tan, F. C. Arnett, S. Assassi, C. Fonseca, M. D. Mayes, T. R. D. J. Radstake, B. P. C. Koeleman, and J. Martin, "Identification of CSK as a systemic sclerosis genetic risk factor through Genome Wide Association Study follow-up.," *Hum. Mol. Genet.*, vol. 21, no. 12, pp. 2825–35, Jun. 2012.

[15] P. Dieudé, M. Guedj, J. Wipff, B. Ruiz, E. Hachulla, E. Diot, B. Granel, J. Sibilia, K. Tiev, L. Mouthon, J. L. Cracowski, P. H. Carpentier, Z. Amoura, I. Fajardy, J. Avouac, O. Meyer, A. Kahan, C. Boileau, and Y. Allanore, "*STAT4* is a genetic risk factor for systemic sclerosis having additive effects with *IRF5* on disease susceptibility and related pulmonary fibrosis," *Arthritis Rheum.*, vol. 60, no. 8, pp. 2472–2479, Aug. 2009.

[16] B. Rueda, P. Gourh, J. Broen, S. K. Agarwal, C. Simeon, N. Ortego-Centeno, M. C. Vonk, M. Coenen, G. Riemekasten, N. Hunzelmann, R. Hesselstrand, F. K. Tan, J. D. Reveille, S. Assassi, F. J. Garcia-Hernandez, P. Carreira, M. Camps, A. Fernandez-Nebro, P. Garcia de la Peña, T. Nearney, D. Hilda, M. A. Gónzalez-Gay, P. Airo, L. Beretta, R. Scorza, T. R. D. J. Radstake, M. D. Mayes, F. C. Arnett, and J. Martin, "BANK1 functional variants are associated with susceptibility to diffuse systemic sclerosis in Caucasians.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 69, no. 4, pp. 700–5, Apr. 2010.

[17] C. Lok, L. Mouthon, M. Ségard, M.-A. Richard, and L. Guillevin, "[Digital ulcers in systemic scleroderma].," *Ann. Dermatol. Venereol.*, vol. 138, no. 11, pp. 762–8, 769, Nov. 2011.

[18] M. Manetti, S. Guiducci, L. Ibba-Manneschi, and M. Matucci-Cerinic, "Mechanisms in the loss of capillaries in systemic sclerosis: angiogenesis versus vasculogenesis," *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 14, no. 6a, pp. 1241–1254, Jun. 2010.

[19] H. M. Farouk, S. H. Hamza, S. A. El Bakry, S. S. Youssef, I. M. Aly, A. A. Moustafa, N. Y. Assaf, and A. H. M. El Dakrony, "Dysregulation of angiogenic homeostasis in systemic sclerosis," *Int. J. Rheum. Dis.*, vol. 16, no. 4, pp. 448–454, Aug. 2013.

[20] J.-J. Choi, D.-J. Min, M.-L. Cho, S.-Y. Min, S.-J. Kim, S.-S. Lee, K.-S. Park, Y.-I. Seo, W.-U. Kim, S.-H. Park, and C.-S. Cho, "Elevated vascular endothelial growth factor in systemic sclerosis.," *J. Rheumatol.*, vol. 30, no. 7, pp. 1529–33, Jul. 2003.

[21] O. Distler, J. H. W. Distler, A. Scheid, T. Acker, A. Hirth, J. Rethage, B. A. Michel, R. E. Gay, U. Müller-Ladner, M. Matucci-Cerinic, K. H. Plate, M. Gassmann, and S. Gay, "Uncontrolled Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptors Leads to Insufficient Skin Angiogenesis in Patients With Systemic Sclerosis," *Circ. Res.*, vol. 95, no. 1, pp. 109–116, May 2004.

[22] Y. Qiu, C. Hoareau-Aveilla, S. Oltean, S. J. Harper, and D. O. Bates, "The anti-angiogenic isoforms of VEGF in health and disease," *Biochem. Soc. Trans.*, vol. 37, no. 6, pp. 1207–1213, Dec. 2009.

[23] M. Manetti, S. Guiducci, E. Romano, S. Bellando-Randone, G. Lepri, C. Bruni, M. L. Conforti, L. Ibba-Manneschi, and M. Matucci-Cerinic, "Increased plasma levels of the VEGF165b splice variant are associated with the severity of nailfold capillary loss in systemic sclerosis," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 72, no. 8, pp. 1425–1427, Aug. 2013.

[24] M. Manetti, S. Guiducci, E. Romano, C. Ceccarelli, S. Bellando-Randone, M. L. Conforti,

L. Ibba-Manneschi, and M. Matucci-Cerinic, “Overexpression of VEGF165b, an Inhibitory Splice Variant of Vascular Endothelial Growth Factor, Leads to Insufficient Angiogenesis in Patients With Systemic Sclerosis,” *Circ. Res.*, vol. 109, no. 3, pp. e14–e26, Jul. 2011.

[25] M. Matucci-Cerinic, B. Kahaleh, and F. M. Wigley, “Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease,” *Arthritis Rheum.*, vol. 65, no. 8, pp. 1953–1962, Aug. 2013.

[26] T. Asahara and J. M. Isner, “Endothelial progenitor cells for vascular regeneration,” *J. Hematother. Stem Cell Res.*, vol. 11, no. 2, pp. 171–178, Apr. 2002.

[27] S. Zhu, S. Evans, B. Yan, T. J. Povsic, V. Tapson, P. J. Goldschmidt-Clermont, and C. Dong, “Transcriptional regulation of Bim by FOXO3a and Akt mediates scleroderma serum-induced apoptosis in endothelial progenitor cells,” *Circulation*, vol. 118, no. 21, pp. 2156–2165, Nov. 2008.

[28] A. Bordron, M. Dueymes, Y. Levy, C. Jamin, J. P. Leroy, J. C. Piette, Y. Shoenfeld, and P. Y. Youinou, “The binding of some human antiendothelial cell antibodies induces endothelial cell apoptosis.,” *J. Clin. Invest.*, vol. 101, no. 10, pp. 2029–35, May 1998.

[29] N. DEL PAPA, N. QUIRICI, C. SCAVULLO, U. GIANELLI, L. CORTI, C. VITALI, C. FERRI, D. GIUGGIOLI, A. MANFREDI, W. MAGLIONE, F. ONIDA, M. COLACI, S. BOSARI, and G. LAMBERTENGHI DELILIERS, “Antiendothelial Cell Antibodies Induce Apoptosis of Bone Marrow Endothelial Progenitors in Systemic Sclerosis,” *J. Rheumatol.*, vol. 37, no. 10, pp. 2053–2063, Oct. 2010.

[30] T. Nevskaya, S. Bykovskaia, E. Lyssuk, I. Shakhov, M. Zaprjagaeva, E. Mach, L. Ananieva, N. Guseva, and E. Nassonov, “Circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis: relation to impaired angiogenesis and cardiovascular manifestations,” *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 26, no. 3, pp. 421–429, Jun. 2008.

[31] J. H. Le and K. I. Cho, “Association between endothelial function and microvascular changes in patients with secondary Raynaud’s phenomenon,” *Clin. Rheumatol.*, Mar. 2014.

[32] M. B. Kahaleh, I. Osborn, and E. C. LeRoy, “Increased factor VIII/von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor activity in scleroderma and in Raynaud’s phenomenon,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 94, no. 4 pt 1, pp. 482–484, Apr. 1981.

[33] S. Ohdama, S. Takano, S. Miyake, T. Kubota, K. Sato, and N. Aoki, “Plasma thrombomodulin as a marker of vascular injuries in collagen vascular diseases,” *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 101, no. 1, pp. 109–113, Jan. 1994.

[34] E. Cozzani, S. Javor, E. Laborai, M. Drosera, and A. Parodi, “Endothelin-1 levels in scleroderma patients: a pilot study.,” *ISRN Dermatol.*, vol. 2013, p. 125632, 2013.

[35] M. B. Kahaleh, “Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action.,” *Arthritis Rheum.*, vol. 34, no. 8, pp. 978–83, Aug. 1991.

[36] A. Sulli, S. Soldano, C. Pizzorni, P. Montagna, M. E. Secchi, B. Villaggio, B. Seriolo, R. Brizzolara, and M. Cutolo, “Raynaud’s phenomenon and plasma endothelin: correlations with capillaroscopic patterns in systemic sclerosis,” *J. Rheumatol.*, vol. 36, no. 6, pp. 1235–1239, Jun. 2009.

[37] T. F. Lüscher and M. Barton, “Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs,” *Circulation*, vol. 102, no. 19, pp. 2434–2440, Nov. 2000.

[38] A. Joglekar, F. S. Tsai, D. A. McCloskey, J. E. Wilson, J. R. Seibold, and D. J. Riley,

"Bosentan in pulmonary arterial hypertension secondary to scleroderma," *J. Rheumatol.*, vol. 33, no. 1, pp. 61–68, Jan. 2006.

[39] T. Tingey, J. Shu, J. Smuczek, and J. Pope, "Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis," *Arthritis Care Res. (Hoboken).*, vol. 65, no. 9, pp. 1460–1471, Sep. 2013.

[40] F. M. P. Meier, K. W. Frommer, R. Dinser, U. a. Walker, L. Czirjak, C. P. Denton, Y. Allanore, O. Distler, G. Riemekasten, G. Valentini, and U. Muller-Ladner, "Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 71, no. 8, pp. 1355–1360, 2012.

[41] "HAS. Protocole National De Soins Sclérodermie systémique [Internet]. 2008 [cité 22 août 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008- 11/pnds__sclerodermie_web.pdf," 2008.

[42] V. Steen, C. P. Denton, J. E. Pope, and M. Matucci-Cerinic, "Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis," *Rheumatology*, vol. 48, no. suppl_3, p. iii19-iii24, Jun. 2006.

[43] M. Baron, L. Chung, G. Gyger, L. Hummers, D. Khanna, M. D. Mayes, J. E. Pope, A. A. Shah, V. D. Steen, R. Steele, S. Tatibouet, A. Herrick, U. Müller-Ladner, and M. Hudson, "Consensus opinion of a North American Working Group regarding the classification of digital ulcers in systemic sclerosis," *Clin. Rheumatol.*, vol. 33, no. 2, pp. 207–214, Feb. 2014.

[44] C. P. Denton, T. Krieg, L. Guillevin, B. Schwierin, D. Rosenberg, M. Silkey, M. Zultak, and M. Matucci-Cerinic, "Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital ulcers in systemic sclerosis: data from the DUO Registry," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 71, no. 5, pp. 718–721, 2012.

[45] S. Khimdas, S. Harding, A. Bonner, B. Zummer, M. Baron, J. Pope, and Canadian Scleroderma Research Group, "Associations with digital ulcers in a large cohort of systemic sclerosis: Results from the Canadian Scleroderma Research Group registry," *Arthritis Care Res. (Hoboken).*, vol. 63, no. 1, pp. 142–149, Jan. 2011.

[46] C. Sunderkötter, I. Herrgott, C. Brückner, P. Moinzadeh, C. Pfeiffer, J. Gerss, N. Hunzelmann, M. Böhm, T. Krieg, U. Müller-Ladner, E. Genth, E. Schulze-Lohoff, M. Meurer, I. Melchers, G. Riemekasten, and DNSS Centers, "Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors.," *Br. J. Dermatol.*, vol. 160, no. 4, pp. 835–43, Apr. 2009.

[47] K. P. Tiev, E. Diot, P. Clerson, F. Dupuis-Siméon, E. Hachulla, P.-Y. Hatron, J. Constans, D. Cirstéa, D. Farge-Bancel, and P. H. Carpentier, "Clinical features of scleroderma patients with or without prior or current ischemic digital ulcers: post-hoc analysis of a nationwide multicenter cohort (ItinérAIR-Sclérodermie).," *J. Rheumatol.*, vol. 36, no. 7, pp. 1470–6, Jul. 2009.

[48] M. Cutolo, A. L. Herrick, O. Distler, M. O. Becker, E. Beltran, P. Carpentier, C. Ferri, M. Inanç, P. Vlachoyiannopoulos, H. Chadha-Boreham, E. Cottreel, T. Pfister, D. Rosenberg, J. V Torres, V. Smith, and CAP Study Investigators, "Nailfold Videocapillaroscopic Features and Other Clinical Risk Factors for Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: A Multicenter, Prospective Cohort Study.," *Arthritis Rheumatol. (Hoboken, N.J.)*, vol. 68, no. 10, pp. 2527–39, Oct. 2016.

[49] L. Guillevin, E. Hunsche, C. P. Denton, T. Krieg, B. Schwierin, D. Rosenberg, M. Matucci-Cerinic, and DUO Registry Group, "Functional impairment of systemic scleroderma patients with digital ulcerations: results from the DUO Registry.," *Clin.*

Exp. Rheumatol., vol. 31, no. 2 Suppl 76, pp. 71–80.

[50] S. I. Nihtyanova, G. M. Brough, C. M. Black, and C. P. Denton, “Clinical burden of digital vasculopathy in limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 67, no. 1, pp. 120–123, Jan. 2008.

[51] C. Mihai, R. Landewé, D. van der Heijde, U. A. Walker, P. I. Constantin, A. M. Gherghe, R. Ionescu, S. Rednic, Y. Allanore, J. Avouac, L. Czirják, E. Hachulla, G. Riemekasten, F. Cozzi, P. Airò, M. Cutolo, U. Mueller-Ladner, and M. Matucci-Cerinic, “Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis.,” *Ann. Rheum. Dis.*, p. annrheumdis-2014-205897-, 2015.

[52] M. Elhai, C. Meune, M. Boubaya, J. Avouac, E. Hachulla, A. Balbir-Gurman, G. Riemekasten, P. Airò, B. Joven, S. Vettori, F. Cozzi, S. Ullman, L. Czirják, M. Tikly, U. Müller-Ladner, P. Caramaschi, O. Distler, F. Iannone, L. P. Ananieva, R. Hesselstrand, R. Becvar, A. Gabrielli, N. Damjanov, M. J. Salvador, V. Riccieri, C. Mihai, G. Szücs, U. A. Walker, N. Hunzelmann, D. Martinovic, V. Smith, C. de S. Müller, C. M. Montecucco, D. Opris, F. Ingegnoli, P. G. Vlachoyiannopoulos, B. Stamenkovic, E. Rosato, S. Heitmann, J. H. W. Distler, T. Zenone, M. Seidel, A. Vacca, E. De Langhe, S. Novak, M. Cutolo, L. Mouthon, J. Henes, C. Chizzolini, C. A. von Mühlen, K. Solanki, S. Rednic, L. Stamp, B. Anic, V. O. Santamaria, M. De Santis, S. Yavuz, W. A. Sifuentes-Giraldo, E. Chatelus, J. Stork, J. van Laar, E. Loyo, P. García de la Peña Lefebvre, K. Eyerich, V. Cosentino, J. J. Alegre-Sancho, O. Kowal-Bielecka, G. Rey, M. Matucci-Cerinic, and Y. Allanore, “Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis,” *Ann. Rheum. Dis.*, p. annrheumdis-2017-211448, 2017.

[53] Y. Allanore, C. P. Denton, T. Krieg, P. Cornelisse, D. Rosenberg, B. Schwierin, M. Matucci-Cerinic, and DUO Investigators, “Clinical characteristics and predictors of gangrene in patients with systemic sclerosis and digital ulcers in the Digital Ulcer Outcome Registry: a prospective, observational cohort.,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 75, no. 9, pp. 1736–40, 2016.

[54] C. Tolosa-Vilella, M. L. Morera-Morales, C. P. Simeón-Aznar, B. Marí-Alfonso, D. Colunga-Arguelles, J. L. Callejas_Rubio, M. Rubio-Rivas, M. Freire-Dapena, A. Guillén-del Castillo, N. Iniesta-Arandia, M. J. Castillo-Palma, M. Egurbide-Arberas, L. Trapiellla-Martínez, J. A. Vargas-Hitos, J. A. Todolí-Parra, M. Rodriguez-Carballeira, A. Marin-Ballvé, X. Pla-Salas, J. J. Rios-Blanco, V. Fonollosa-Pla, and RESCLE Investigators, Autoimmune Diseases Study Group (GEAS), “Digital ulcers and cutaneous subsets of systemic sclerosis: Clinical, immunological, nailfold capillaroscopy, and survival differences in the Spanish RESCLE Registry,” *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 46, no. 2, pp. 200–208, Oct. 2016.

[55] L. Amanzi, F. Braschi, G. Fiori, F. Galluccio, I. Miniati, S. Guiducci, M.-L. Conforti, O. Kaloudi, F. Nacci, O. Sacu, A. Candelieri, A. Pignone, L. Rasero, D. Conforti, and M. Matucci-Cerinic, “Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions.”

[56] H. Ennis, M. E. Anderson, J. Wilkinson, and A. L. Herrick, “Calcium channel blockers for primary Raynaud’s phenomenon,” in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1, A. L. Herrick, Ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2014, p. CD002069.

[57] A. E. Thompson and J. E. Pope, “Calcium channel blockers for primary Raynaud’s phenomenon: a meta-analysis,” *Rheumatology*, vol. 44, no. 2, pp. 145–150, Feb. 2005.

[58] J. Hughes, J. Lockhart, and A. Joyce, “Do calcium antagonists contribute to gastro-oesophageal reflux disease and concomitant noncardiac chest pain?,” *Br. J. Clin.*

Pharmacol., vol. 64, no. 1, pp. 83–9, Jul. 2007.
[59] M. Rademaker, E. D. Cooke, N. E. Almond, J. A. Beacham, R. E. Smith, T. G. Mant, and J. D. Kirby, "Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study.," *BMJ*, vol. 298, no. 6673, pp. 561–4, Mar. 1989.
[60] É. Hachulla, D. Launay, and P.-Y. Hatron, "L'iloprost dans le traitement de la sclérodermie systémique," *Presse Med.*, vol. 37, no. 5, pp. 831–839, May 2008.
[61] F. M. Wigley, R. A. Wise, J. R. Seibold, D. A. McCloskey, G. Kujala, T. A. Medsger, V. D. Steen, J. Varga, S. Jimenez, M. Mayes, P. J. Clements, S. R. Weiner, J. Porter, M. Ellman, C. Wise, L. D. Kaufman, J. Williams, and W. Dole, "Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study.," *Ann. Intern. Med.*, vol. 120, no. 3, pp. 199–206, Feb. 1994.
[62] D. B. Badesch, V. F. Tapson, M. D. McGoon, B. H. Brundage, L. J. Rubin, F. M. Wigley, S. Rich, R. J. Barst, P. S. Barrett, K. M. Kral, M. M. Jöbsis, J. E. Loyd, S. Murali, A. Frost, R. Girgis, R. C. Bourge, D. D. Ralph, C. G. Elliott, N. S. Hill, D. Langleben, R. J. Schilz, V. V McLaughlin, I. M. Robbins, B. M. Groves, S. Shapiro, and T. A. Medsger, "Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial.," *Ann. Intern. Med.*, vol. 132, no. 6, pp. 425–34, Mar. 2000.
[63] N. J. McHugh, M. Csuka, H. Watson, G. Belcher, A. Amadi, E. F. Ring, C. M. Black, and P. J. Maddison, "Infusion of iloprost, a prostacyclin analogue, for treatment of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 47, no. 1, pp. 43–7, Jan. 1988.
[64] F. M. Wigley, J. R. Seibold, R. A. Wise, D. A. McCloskey, and W. P. Dole, "Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis.," *J. Rheumatol.*, vol. 19, no. 9, pp. 1407–14, Sep. 1992.
[65] H. I. Torley, R. Madhok, H. A. Capell, R. M. Brouwer, P. J. Maddison, C. M. Black, H. Englert, J. A. Dormandy, and H. R. Watson, "A double blind, randomised, multicentre comparison of two doses of intravenous iloprost in the treatment of Raynaud's phenomenon secondary to connective tissue diseases.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 50, no. 11, pp. 800–4, Nov. 1991.
[66] R. Scorza, M. Caronni, B. Mascagni, V. Berruti, S. Bazzi, E. Micallef, G. Arpaia, M. Sardina, L. Origgi, and M. Vanoli, "Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study," *Clin Exp Rheumatol*, vol. 19, pp. 503–8, 2001.
[67] P. Caramaschi, D. Biasi, S. Canestrini, N. Martinelli, L. Perbellini, A. Carletto, S. Pieropan, A. Volpe, and L. M. Bambara, "Evaluation of finger skin temperature in scleroderma patients cyclically treated with iloprost," *Jt. Bone Spine*, vol. 73, no. 1, pp. 57–61, Jan. 2006.
[68] D. Biasi, A. Carletto, P. Caramaschi, S. Zeminian, M. L. Pacor, R. Corrocher, and L. M. Bambara, "Iloprost as cyclic five-day infusions in the treatment of scleroderma. An open pilot study in 20 patients treated for one year.," *Rev. Rhum. Engl. Ed.*, vol. 65, no. 12, pp. 745–50, Dec. 1998.
[69] L. Bettoni, A. Geri, P. Airò, E. Danieli, I. Cavazzana, C. Antonioli, L. Chiesa, F. Franceschini, A. Grottolo, A. Zambruni, E. Radaeli, and R. Cattaneo, "Systemic sclerosis therapy with iloprost: a prospective observational study of 30 patients treated for a

median of 3 years.," *Clin. Rheumatol.*, vol. 21, no. 3, pp. 244–50, Jun. 2002.
[70] P. Airò, M. Rossi, M. Scarsi, E. Danieli, A. Grottolo, and A. Zambruni, "Disease-modifying effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis. A retrospective analysis and comparison with a control group.," *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 25, no. 5, pp. 722–7.
[71] M. Scarsi, M. Rossi, E. Danieli, A. Frigè, A. Grottolo, A. Zambruni, and P. Airò, "[Long-term effects of cyclic therapy with iloprost in systemic sclerosis].," *Reumatismo*, vol. 60, no. 2, pp. 114–9.
[72] P. Caramaschi, N. Martinelli, A. Volpe, S. Pieropan, I. Tinazzi, G. Patuzzo, H. Mahamid, L. M. Bambara, and D. Biasi, "A score of risk factors associated with ischemic digital ulcers in patients affected by systemic sclerosis treated with iloprost," *Clin. Rheumatol.*, vol. 28, no. 7, pp. 807–813, Jul. 2009.
[73] P. Caramaschi, A. Dalla Gassa, D. Prati, G. Barausse, I. Tinazzi, V. Ravagnani, S. Confente, and D. Biasi, "Severe vascular complications in patients affected by systemic sclerosis cyclically treated with iloprost," *Rheumatol. Int.*, vol. 32, no. 7, pp. 1933–1938, Jul. 2012.
[74] M. Colaci, F. Lumetti, D. Giuggioli, S. Guiducci, S. Ballando Randone, G. Fiori, M. Matucci-Cerinic, and C. Ferri, "AB0623 Treatment of Scleroderma-Related Digital Ulcers with Iloprost: A Cohort Study," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 75, no. Suppl 2, p. 1117 LP-1117, Jul. 2016.
[75] R. Foti, E. Visalli, G. Amato, A. Benenati, G. Converso, A. Farina, S. Bellofiore, M. Mulè, and M. Di Gangi, "Long-term clinical stabilization of scleroderma patients treated with a chronic and intensive IV iloprost regimen," *Rheumatol. Int.*, vol. 37, no. 2, pp. 245–249, Feb. 2017.
[76] F. Catros, "Perfusions intraveineuses d'Iloprost : profil des patients et tolérance," 2013.
[77] C. Caballo, G. Escolar, M. Diaz-Ricart, I. Lopez-Vílchez, M. Lozano, J. Cid, M. Pino, J. Beltrán, M. Basora, A. Pereira, and A. M. Galan, "Impact of experimental haemodilution on platelet function, thrombin generation and clot firmness: effects of different coagulation factor concentrates.," *Blood Transfus.*, vol. 11, no. 3, pp. 391–9, Jul. 2013.
[78] S. Jin, G. Yu, R. Hou, B. Shen, and H. Jiang, "Effect of Hemodilution In Vitro with Hydroxyethyl Starch on Hemostasis.," *Med. Sci. Monit.*, vol. 23, pp. 2189–2197, May 2017.
[79] L. L. Hansen, P. Danisevskis, H. R. Arntz, G. Hövener, and M. Wiederholt, "A randomised prospective study on treatment of central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution and photocoagulation.," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 69, no. 2, pp. 108–16, Feb. 1985.
[80] T. S. Chang and M. B. Jensen, "Haemodilution for acute ischaemic stroke.," *Cochrane database Syst. Rev.*, vol. 8, no. 8, p. CD000103, Aug. 2014.
[81] D. Chappell, D. Bruegger, J. Potzel, M. Jacob, F. Brettner, M. Vogeser, P. Conzen, B. F. Becker, and M. Rehm, "Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx.," *Crit. Care*, vol. 18, no. 5, p. 538, Oct. 2014.
[82] R. Fries, K. Shariat, H. von Wilmowsky, and M. Böhm, "Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy.," *Circulation*, vol. 112, no. 19, pp. 2980–5, Nov. 2005.

[83] E. Caglayan, M. Huntgeburth, T. Karasch, J. Weihrauch, N. Hunzelmann, T. Krieg, E. Erdmann, and S. Rosenkranz, “Phosphodiesterase Type 5 Inhibition Is a Novel Therapeutic Option in Raynaud Disease,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 166, no. 2, p. 231, Jan. 2006.

[84] G. Carlino, “Treatment of Raynaud’s phenomenon with tadalafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor [abstract],” *Ann Rheum Dis. 2005;64(Suppl 3)258*, vol. 64, no. Suppl 3, p. 258, 2005.

[85] E. SCHIOPU, V. M. HSU, A. J. IMPENS, J. A. ROTHMAN, D. A. McCLOSKEY, J. E. WILSON, K. PHILLIPS, and J. R. SEIBOLD, “Randomized Placebo-Controlled Crossover Trial of Tadalafil in Raynaud’s Phenomenon Secondary to Systemic Sclerosis,” *J. Rheumatol.*, vol. 36, no. 10, pp. 2264–2268, Oct. 2009.

[86] P. D. Shenoy, S. Kumar, L. K. Jha, S. K. Choudhary, U. Singh, R. Misra, and V. Agarwal, “Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud’s phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial.,” *Rheumatology (Oxford).*, vol. 49, no. 12, pp. 2420–8, Dec. 2010.

[87] C. S. Brueckner, M. O. Becker, T. Kroencke, D. Huscher, H. U. Scherer, M. Worm, G. Burmester, and G. Riemekasten, “Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study.,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 69, no. 8, pp. 1475–8, Aug. 2010.

[88] C. P. Denton, M. Hughes, N. Gak, J. Vila, M. H. Buch, K. Chakravarty, K. Fligelstone, L. L. Gompels, B. Griffiths, A. L. Herrick, J. Pang, L. Parker, A. Redmond, J. van Laar, L. Warburton, V. H. Ong, and BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group, “BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis.,” *Rheumatology (Oxford).*, vol. 55, no. 10, pp. 1906–10, Oct. 2016.

[89] L. Uppal, K. Dhaliwal, and P. E. Butler, “A prospective study of the use of botulinum toxin injections in the treatment of Raynaud’s syndrome associated with scleroderma,” *J. Hand Surg. (European Vol.*, vol. 39, no. 8, pp. 876–880, Oct. 2014.

[90] A. Fregene, D. Ditmars, and A. Siddiqui, “Botulinum toxin type A: a treatment option for digital ischemia in patients with Raynaud’s phenomenon.,” *J. Hand Surg. Am.*, vol. 34, no. 3, pp. 446–52, Mar. 2009.

[91] M. W. Neumeister, C. B. Chambers, M. S. Herron, K. Webb, J. Wietfeldt, J. N. Gillespie, R. A. Bueno, and C. M. Cooney, “Botox Therapy for Ischemic Digits,” *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 124, no. 1, pp. 191–201, Jul. 2009.

[92] J. Serri, R. Legré, V. Veit, C. Guardia, and A.-M. Gay, “Intérêt de la toxine botulinique de type A dans le traitement des syndromes de Raynaud sévères secondaires à la sclérodermie systémique,” *Ann. Chir. Plast. Esthétique*, vol. 58, no. 6, pp. 658–662, Dec. 2013.

[93] S. Motegi, K. Yamada, S. Toki, A. Uchiyama, Y. Kubota, T. Nakamura, and O. Ishikawa, “Beneficial effect of botulinum toxin A on Raynaud’s phenomenon in Japanese patients with systemic sclerosis: A prospective, case series study,” *J. Dermatol.*, vol. 43, no. 1, pp. 56–62, Jan. 2016.

[94] P. Guillaume-Jugnot, A. Daumas, J. Magalon, E. Jouve, P.-S. Nguyen, R. Truillet, S. Mallet, D. Casanova, L. Giraudo, J. Veran, F. Dignat-George, F. Sabatier, G. Magalon, and B. Granel, “Autologous adipose-derived stromal vascular fraction in patients with systemic sclerosis: 12-month follow-up,” *Rheumatology*, vol. 55, no. 2, pp. 301–306, Feb. 2016.

[95] A. Daumas, J. Magalon, E. Jouve, R. Truillet, D. Casanova, L. Giraudo, J. Veran, A.

Benyamine, F. Dignat-George, G. Magalon, F. Sabatier, and B. Granel, “Long-term follow-up after autologous adipose-derived stromal vascular fraction injection into fingers in systemic sclerosis patients,” *Curr. Res. Transl. Med.*, vol. 65, no. 1, pp. 40–43, Jan. 2017.

[96] G. Chiou, C. Crowe, P. Suarez, L. Chung, C. Curtin, and J. Chang, “Digital Sympathectomy in Patients With Scleroderma,” *Ann. Plast. Surg.*, vol. 75, no. 6, pp. 637–643, Dec. 2015.

[97] K. Murata, S. Omokawa, Y. Kobata, Y. Tanaka, H. Yajima, and S. Tamai, “Long-term follow-up of periarterial sympathectomy for chronic digital ischaemia.,” *J. Hand Surg. Eur. Vol.*, vol. 37, no. 8, pp. 788–93, Oct. 2012.

[98] C. S. Pace and W. H. Merritt, “Extended Periarterial Sympathectomy: Evaluation of Long-Term Outcomes,” *HAND*, p. 155894471771511, Jun. 2017.

[99] J. H. Korn, M. Mayes, M. Matucci Cerinic, M. Rainisio, J. Pope, E. Hachulla, E. Rich, P. Carpentier, J. Molitor, J. R. Seibold, V. Hsu, L. Guillevin, S. Chatterjee, H. H. Peter, J. Coppock, A. Herrick, P. A. Merkel, R. Simms, C. P. Denton, D. Furst, N. Nguyen, M. Gaitonde, and C. Black, “Digital ulcers in systemic sclerosis: Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist,” *Arthritis Rheum.*, vol. 50, no. 12, pp. 3985–3993, Dec. 2004.

[100] M. Matucci-Cerinic, C. P. Denton, D. E. Furst, M. D. Mayes, V. M. Hsu, P. Carpentier, F. M. Wigley, C. M. Black, B. J. Fessler, P. a Merkel, J. E. Pope, N. J. Sweiss, M. K. Doyle, B. Hellmich, T. a Medsger, A. Morganti, F. Kramer, J. H. Korn, and J. R. Seibold, “Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial.,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 70, no. 1, pp. 32–8, 2011.

[101] S. Abraham and V. Steen, “Optimal management of digital ulcers in systemic sclerosis,” *Ther. Clin. Risk Manag.*, vol. 11, pp. 939–947, 2015.

[102] O. Kowal-Bielecka, J. Fransen, J. Avouac, M. Becker, A. Kulak, Y. Allanore, O. Distler, P. Clements, M. Cutolo, L. Czirjak, N. Damjanov, F. Del Galdo, C. P. Denton, J. H. W. Distler, I. Foeldvari, K. Figelstone, M. Frerix, D. E. Furst, S. Guiducci, N. Hunzelmann, D. Khanna, M. Matucci-Cerinic, A. L. Herrick, F. van den Hoogen, J. M. van Laar, G. Riemekasten, R. Silver, V. Smith, A. Sulli, I. Tarner, A. Tyndall, J. Welling, F. Wigley, G. Valentini, U. A. Walker, F. Zulian, U. Müller-Ladner, and EUSTAR Coauthors, “Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis.,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 76, no. 8, pp. 1327–1339, Aug. 2017.

[103] M. Matucci-Cerinic, T. Krieg, L. Guillevin, B. Schwierin, D. Rosenberg, P. Cornelisse, and C. P. Denton, “Elucidating the burden of recurrent and chronic digital ulcers in systemic sclerosis: long-term results from the DUO Registry.,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 75, no. 10, pp. 1770–6, 2016.

[104] L. Mouthon, P. H. Carpentier, C. Lok, P. Clerson, V. Gressin, E. Hachulla, A. Berezne, E. Diot, A. Khau Van Kien, P. Jego, C. Agard, A. B. Duval-Modeste, A. Sparsa, E. Puzenat, M.-A. Richard, C. Lok, D. Thuillier, C. Le Clec’h, F. Duchene, E. Puzenat, S. Prey, A. Solanilla, I. Bourgault-Villada, Boulogne, C. Le Hello, B. Bienvenu, S. Berthier, G. Muller, B. Remond, P. Carpentier, R. Damade, N. Beneton-Benhard, H. Maillard, D. Barcat, E. Hachulla, P. Hatron, A. Sparsa, V. Doffoel-Hantz, A. Fauchais, L. Geffray, B. Coppere, D. Jullien, F. Granier, J. Harle, B. Granel, M. Richard, F. Maurier, J. Cohen, A. Khau Van Kien, F. Granel-Brocard, C. Agard, V. Queyrel, A. Corondan, A. Berezne, L. Mouthon, B. Crickx, C. Picard Dahan, B. Eguia, C. Frances, J. Emmerich, J. Fiessinger, A.

Mathian, I. Lazareth, U. Michon-Pasturel, J. Viallard, E. Wierzbicka-Hainaut, C. Fleuret, F. Leonard-Lefebvre, Z. Reguiai, P. Jego, A. Perdriger, A. Modeste Duval, A. Bonnin, E. Chatelus, V. Poindron, E. Diot, D. Bica-Chicinas, M. Roger, D. Wahl, and S. Zuily, "Ischemic Digital Ulcers Affect Hand Disability and Pain in Systemic Sclerosis," *J. Rheumatol.*, vol. 41, no. 7, pp. 1317–1323, Jul. 2014.

[105] E. Hachulla, P. Clerson, D. Launay, M. Lambert, S. Morell-Dubois, V. Queyrel, and P.-Y. Hatron, "Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study.," *J. Rheumatol.*, vol. 34, no. 12, pp. 2423–30, Dec. 2007.

[106] F. Rannou, S. Poiraudeau, A. Berezné, T. Baubet, V. Le-Guern, J. Cabane, L. Guillevin, M. Revel, J. Fermanian, and L. Mouthon, "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.*, vol. 57, no. 1, pp. 94–102, Feb. 2007.

[107] N. Peres, S. Morell-Dubois, E. Hachulla, P. Y. Hatron, A. Duhamel, D. Godard, A. S. Tellart-Mamert, M. Lambert, D. Launay, and S. Fantoni-Quinton, "[Systemic sclerosis and occupational difficulties: Results of a prospective study].," *La Rev. Med. interne*, Jul. 2017.

[108] H. Zachariae, L. Halkier-Sørensen, P. Bjerring, and L. Heickendorff, "Treatment of ischaemic digital ulcers and prevention of gangrene with intravenous iloprost in systemic sclerosis.," *Acta Derm. Venereol.*, vol. 76, no. 3, pp. 236–8, May 1996.

[109] A. Kawald, G. R. Burmester, D. Huscher, C. Sunderkötter, and G. Riemekasten, "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.*, vol. 35, no. 9, pp. 1830–7, Sep. 2008.

[110] M. Vandecandelaere, "Administration d'ilomédine au sein d'une cohorte de 30 patients atteints d'ischémie digitale : évaluation des pratiques professionnelles et détermination de critères de bonne tolérance clinique," 2009.

[111] Y. Benhamou, M. Vandecandelaere, R. Varin, M. Le Besnerais, N. Cailleux, and H. Levesque, "Administration d'iloprost au sein d'une cohorte de 30 patients atteints d'ischémie digitale : détermination de critères de bonne tolérance clinique.," *La Rev. Med. interne*, vol. 31, no. S1, p. S78, 2010.

[112] "Oral iloprost in the treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The European TAO Study Group.," *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, vol. 15, no. 4, pp. 300–7, Apr. 1998.

[113] M. Vayssairat, "Preventive effect of an oral prostacyclin analog, beraprost sodium, on digital necrosis in systemic sclerosis. French Microcirculation Society Multicenter Group for the Study of Vascular Acrosyndromes.," *J. Rheumatol.*, vol. 26, no. 10, pp. 2173–8, Oct. 1999.

[114] E. Hachulla, P.-Y. Hatron, P. Carpentier, C. Agard, E. Chatelus, P. Jego, L. Mouthon, V. Queyrel, A.-L. Fauchais, U. Michon-Pasturel, R. Jaussaud, A. Mathian, B. Granel, E. Diot, D. Farge-Bancel, A. Mekinian, J. Avouac, H. Desmurs-Clavel, P. Clerson, and SEDUCE study group, "Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 75, no. 6, pp. 1009–1015, Jun. 2016.

[115] P. A. Merkel, K. Herlyn, R. W. Martin, J. J. Anderson, M. D. Mayes, P. Bell, J. H. Korn, R.

W. Simms, M. E. Csuka, T. A. Medsger, N. F. Rothfield, M. H. Ellman, D. H. Collier, A. Weinstein, D. E. Furst, S. A. Jiménez, B. White, J. R. Seibold, F. M. Wigley, and Scleroderma Clinical Trials Consortium, “Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud’s phenomenon,” *Arthritis Rheum.*, vol. 46, no. 9, pp. 2410–2420, Sep. 2002.

[116] C. G. Cote, C. Casanova, J. M. Marin, M. V. Lopez, V. Pinto-Plata, M. M. de Oca, L. J. Dordelly, H. Nekach, and B. R. Celli, “Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test,” *Eur. Respir. J.*, vol. 31, no. 3, pp. 571–578, Mar. 2008.

RESUME

La sclérodermie est une maladie rare caractérisée par une dysimmunité, une fibrose et une microvasculopathie, compliquée d'ulcères digitaux chez 30 à 50% des patients, responsables de douleur, de dépendance et facteurs de risque de mortalité. Le traitement principal curatif est l'iloprost, dont la durée de perfusion recommandée est de 3 à 5 jours par le PNDS français. Certaines études ont rapporté des durées de perfusion supérieures à 5 jours. Quelle est la proportion de perfusions d'iloprost durant plus de 5 jours en traitement curatif des ulcères digitaux ischémiques de la sclérodermie en conditions de vie réelle et quelle est l'efficacité de l'iloprost en traitement curatif de ces ulcères en fonction de la durée de perfusion supérieure à 5 jours ou non?

41 patients sclérodermiques, avec au moins un ulcère digital ischémique pulpaire ou en regard des interphalangiennes, des CHU de Rouen et Saint Antoine à Paris, ont été inclus dans cette étude rétrospective bicentrique, menée de 2000 à 2017, correspondant à 114 perfusions d'iloprost. 45,6% des perfusions ont duré plus de 5 jours. Le succès thérapeutique défini par la cicatrisation d'au moins 50% des ulcères présents à l'initiation de la perfusion était significativement associé à la durée de perfusion de plus de 5 jours (p=0,013) à 1 mois, mais pas à 3 et 6 mois.

Le taux élevé de perfusion de plus de 5 jours d'iloprost en traitement curatif des ulcères digitaux ischémiques de la sclérodermie (dans une cohorte conforme aux recommandations nord américaines d'étude des ulcères digitaux de la sclérodermie) justifie une évaluation de cette pratique, associée ici à une meilleure cicatrisation, qui nécessite des études plus robustes pour le confirmer.

Mots clés: Sclérodermie systémique, ulcère digital, iloprost, durée, efficacité