



HAL
open science

Élaboration d'un e-learning sur la sclérodermie

Shannon Brutsaert

► **To cite this version:**

Shannon Brutsaert. Élaboration d'un e-learning sur la sclérodermie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03021648

HAL Id: dumas-03021648

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03021648>

Submitted on 24 Nov 2020

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.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

Elaboration d'un e-learning sur la sclérodermie.

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 30 Octobre 2020

Par Madame Shannon BRUTSAERT

Née le 7 mai 1993 à Marseille 12^{ème} (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de DERMATOLOGIE & VÉNÉRÉOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur DELAPORTE Emmanuel

Président

Monsieur le Professeur BERBIS Philippe

Assesseur

Madame le Professeur GRANEL-REY Brigitte

Assesseur

Madame le Docteur KOEPPPEL Marie-Christine

Assesseur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

Elaboration d'un e-learning sur la sclérodermie.

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 30 Octobre 2020

Par Madame Shannon BRUTSAERT

Née le 7 mai 1993 à Marseille 12^{ème} (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de DERMATOLOGIE & VÉNÉRÉOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur DELAPORTE Emmanuel

Président

Monsieur le Professeur BERBIS Philippe

Assesseur

Madame le Professeur GRANEL-REY Brigitte

Assesseur

Madame le Docteur KOEPPPEL Marie-Christine

Assesseur



FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	1 - Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	2 - Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales Conseiller	3 - Pr. Philippe BERBIS
	4 - Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

aux études à la recherche	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
à l'unité mixte de formation continue en santé pour le secteur NORD	:	Pr. Jean-Louis MEGE
Groupements Hospitaliers de territoire aux masters	:	Pr. Justin MICHEL
	:	Pr. Stéphane BERDAH
	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	----------	------------------------------

Chargés de mission

PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

1er cycle : **Madame Estelle**
2ème cycle : **BOISSIER Madame**
Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : **Madame Béatrice CAORS**
Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : **Madame Joannie HENRY**
Mutualisation des enseignements : **Madame Géraldine DEPRES**

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

Chargée de mission : **Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES**
Chargé de mission : **Monsieur Christophe ROMAN**

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge ALDIGHIERI René ALESSANDRINI Pierre ALLIEZ Bernard AQUARON Robert ARGEME Maxime ASSADOURIAN Robert AUFFRAY Jean-Pierre AUTILLO-TOUATI Amapola AZORIN Jean-Michel BAILLE Yves BARDOT Jacques BARDOT André BERARD Pierre BERGOIN Maurice BERLAND Yvon BERNARD Dominique BERNARD Jean-Louis BERNARD Pierre-Marie BERTRAND Edmond BISSET Jean-Pierre BLANC Bernard BLANC Jean-Louis BOLLINI Gérard BONGRAND Pierre BONNEAU Henri BONNOIT Jean BORY Michel BOTTA Alain BOURGEADE Augustin BOUVENOT Gilles BOUYALA Jean-Marie BREMONT Georges BRICOT René BRUNET Christian BUREAU Henri CAMBOULIVES Jean CANNONI Maurice CARTOUZOU Guy CAU Pierre CHABOT Jean-Michel CHAMLIAN Albert CHARPIN Denis CHARREL Michel CHAUVEL Patrick CHOUX Maurice CIANFARANI François CLAVERIE Jean-Michel CLEMENT Robert COMBALBERT André CONTE-DEVOLX Bernard CORRIOL Jacques COULANGE Christian DALMAS Henri DE MICO Philippe DESSEIN Alain DELARQUE Alain DEVIN Robert DEVRED Philippe DJIANE Pierre DONNET Vincent DUCASSOU Jacques DUFOR Michel DUMON Henri ENJALBERT Alain	MM	FAVRE Roger FIECHI Marius FARNARIER Georges FIGARELLA Jacques FONTES Michel FRANCES Yves FRANCOIS Georges FUENTES Pierre GABRIEL Bernard GALINIER Louis GALLAIS Hervé GAMERRE Marc GARCIN Michel GARNIER Jean-Marc GAUTHIER André GERARD Raymond GEROLAMI-SANTANDREA André GIUDICELLI Roger GIUDICELLI Sébastien GOUDARD Alain GOUIN François GRILLO Jean-Marie GRISOLI François GROULIER Pierre HADIDA/SAYAG Jacqueline HASSOUN Jacques HEIM Marc HOUEL Jean HUGUET Jean-François JAQUET Philippe JAMMES Yves JOUVE Paulette JUHAN Claude JUN Pierre KAPHAN Gérard KASBARIAN Michel KLEISBAUER Jean-Pierre LACHARD Jean LAFFARGUE Pierre LAUGIER René LE TREUT Yves LEVY Samuel LOUCHET Edmond LOUIS René LUCIANI Jean-Marie MAGALON Guy MAGNAN Jacques MALLAN- MANCINI Josette MALMEJAC Claude MARANINCHI Dominique MARTIN Claude MATTEI Jean-François MERCIER Claude METGE Paul MICHOTEY Georges MILLET Yves MIRANDA François MONFORT Gérard MONGES André MONGIN Maurice MONTIES Jean-Raoul NAZARIAN Serge NICOLI René
----	--	----	---

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT**2008**

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUY'S Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François Détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANÇON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERDAH Stéphane	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	MACE Loïc
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHIARONI Jacques	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHINOT Olivier	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
		OVAERT-REGGIO Caroline

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TRIGLIA Jean-Michel
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TROPIANO Patrick
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TSIMARATOS Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	TURRINI Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VALERO René
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VELLY Lionel
PETIT Philippe	SARLES Jacques	VEY Norbert
PHAM Thao	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIQUET Philippe	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIRRO Nicolas	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
POINSO François	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
RACCAH Denis	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RAOULT Didier	SIMON Nicolas	XERRI Luc
REGIS Jean	STEIN Andréas	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TAIEB David	
REYNAUD Rachel	THIRION Xavier	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THOMAS Pascal	
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
 AGHABABIAN Valérie
 BELIN Pascal
 CHABANNON Christian
 CHABRIERE Eric
 FERON François
 LE COZ Pierre
 LEVASSEUR Anthony
 RANJEVA Jean-Philippe
 SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

AHERFI Sarah	DEVILLIER Raynier	LOOSVELD Marie
ANGELAKIS Emmanouïl (<i>disponibilité</i>)	DUBOURG Grégory	MAAROUF Adil
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	DUCONSEIL Pauline	MACAGNO Nicolas
BARTHELEMY Pierre	DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André
BEGE Thierry	ELDIN Carole	MOTTOLA GHIGO Giovanna
BELIARD Sophie	FABRE Alexandre	NGUYEN PHONG Karine
BENYAMINE Audrey	FAURE Alice	NINOVE Laetitia
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	FOLETTI Jean-Marc	NOUGAIREDE Antoine
BERTRAND Baptiste	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BEYER-BERJOT Laura	FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile
BIRNBAUM David	FROMNOT Julien	PESENTI Sébastien
BONINI Francesca	GASTALDI Marguerite	RADULESCO Thomas
BOUCRAUT Joseph	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BOULAMERY Audrey	GIUSIANO Bernard	ROBERT Philippe
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROMANET Pauline
BOUSSEN Salah Michel	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BUFFAT Christophe	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
CAMILLERI Serge	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
CARRON Romain	GUERIN Carole	<i>SECQ Véronique (disponibilité)</i>
CASSAGNE Carole	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
CERMOLACCE Michel	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
CHAUDET Hervé	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
CHRETIEN Anne-Sophie	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
COZE Carole	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CUNY Thomas	KASPI-PEZZOLI Elise	TOMASINI Pascale
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	L'OLLIVIER Coralie	TOSELLO Barthélémy
DALES Jean-Philippe	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
DAUMAS Aurélie	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
DEGEORGES/VITTE Joëlle	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	VELY Frédéric
DELLIAUX Stéphane	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DESPLAT/JEGO Sophie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSILI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THIERY Didier (nomination au 01/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
DELPERO Jean-Robert (PU-PH) Surnombre
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*
 FLECHER Xavier (PU PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) Retraite au 25/11/2019
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)
 BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héliène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)
 ELDIN Carole (MCU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303**MEDECINE D'URGENCE 4805**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

NEPHROLOGIE 5203

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 NUSSELI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) (nomination au 01/10/2019)

BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

NEUROLOGIE 4901**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)
 GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 OVAERT Caroline (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANÇON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Emmanuel DELAPORTE, président du jury

Vous me faites l'honneur de présider ma thèse. Je souhaiterais vous remercier pour votre implication dans l'enseignement aux internes et votre disponibilité.

A Monsieur le Professeur Philippe BERBIS, directeur de thèse

Je voudrais vous remercier pour m'avoir guidé dans la rédaction de ce travail et pour votre bienveillance à mon égard.

A Madame le Professeur Brigitte GRANEL,

Je suis honorée d'avoir pu collaborer avec vous sur un sujet qui vous tient tant à cœur. J'espère avoir été à la hauteur de vos espérances. Merci infiniment pour votre gentillesse et votre relecture.

A Madame le Docteur Marie-Christine KOEPPPEL,

Je suis heureuse de vous compter parmi les membres de mon jury. J'ai énormément d'estime pour votre savoir, que vous savez transmettre aux internes au quotidien.

Aux personnes qui ont participé à l'élaboration de cette thèse :

Le Professeur Vincent Molinié et le Docteur Patrice Grelier, en anatomopathologie
Les Docteurs Baptiste Bertrand et Maxime Abellan, en chirurgie esthétique et réparatrice

Le Docteur Marie-Pierre Di Costanzo, dermatologue, pour les images de capillaroscopie

Madame Anne-Marie Catella, pour les explications sur le fonctionnement d'AmeTICE

A mes proches :

A Etienne, mon amour, mon moteur. Tu m'as été d'une aide précieuse et d'un soutien infaillible pour ce travail, comme pour tout le reste...

A ma mère, qui a toujours cru en moi et mes capacités et m'a inculqué des valeurs fondamentales.

A mon père, qui m'a toujours poussée à être la meilleure et à travailler dur pour obtenir ce que je veux.

A mon petit frère, le Wayny ou petit poulet, qui a grandi à mes côtés et sans qui mon enfance aurait été bien morne.

A mes grands-parents, Papi et Mamie, qui m'ont toujours soutenue.

A Bonne Maman, que j'admire et qui représente beaucoup pour moi.

A Magali, ma marraine. Tu as toujours été là quand il le fallait, toujours à avoir le mot qu'il faut.

J'espère en faire de même et être à la hauteur avec Elisa, ma filleule adorée.

A ma belle-famille, Marie-Anne, Jean-Marc, Clotilde, Nicolas et les enfants Louis, Cassandre et Eléonore. Je sais que je peux compter sur vous.

A ma tante Carol, mon Parrain Bruno et mes cousins Tiffany et Nicolas que je ne vois pas assez.

A Marie, ma confidente, mon amie en or. On a tout partagé ensemble, les rires, les joies, les pleurs et je souhaite tellement que ça continue le reste de notre vie.

A ma Popo, la lumineuse, l'incroyable amie sur qui je peux toujours compter. A quand le prochain voyage ?!

A Caro, la grande sœur. Toujours de bon conseil et toujours prête à partager mes délires et bouger comme une « fofolle » !

A Marie BH, la pêche, la banane, toujours prête à danser avec moi sur le dancefloor ou gravir la montagne !

A Marie-Charlotte, qui restera ma seule et unique coloc d'amour.

A Claire, ma compagne de P1, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible.
A Shana, LA rencontre du premier semestre. La ressemblance dans nos prénoms a donné du fil à retordre à l'équipe !

A mes co-internes :

A la promo du Love : Mathilde (Mathou), Bérangère (Bi) et Laurie, sur qui je peux compter

Thibaud, Vanida, Rémy en médecine interne, qu'est-ce qu'on a pu se marrer et... manger !

Claire, merci pour tous tes conseils (professionnels et personnels) et d'avoir été là pendant ce choix difficile.

Jessy, tu as dû me supporter pendant deux stages ma pauvre ! Tu m'impressionneras toujours. Antoine et Eva, merci pour ces moments partagés dans le Grand Nord.

Spéciale dédicace à Camille avec qui j'ai passé 6 mois incroyables en Avignon. Le coup de cœur professionnel et personnel.

Anastasia, Camille, Bertille, j'ai vraiment apprécié travailler avec vous même si le semestre a été un peu bizarre. Et Florian, avec qui on a partagé quelques paninis du lundi !

Aux dermatologues que j'ai côtoyé lors de mes différents stages et qui m'ont beaucoup apporté :

Quentin, Laura, Nausicaa, Michaël, Audrey, Céline, Gladys, Maxime, Marie, Flo, Stéphanie, Sandrine, Sylvie, les Professeurs Richard, Grob et Gaudy-Marquestre, les Docteurs Bonnet, Dehaye et Lota

Mention spéciale à Brigitte et Michèle qui m'ont accordé leur confiance et m'ont aidé à m'émanciper et à Julie et Annabelle qui m'ont fait découvrir le monde libéral.

A mes collègues de dermatologie pour les bons moments qu'on a passé ensemble en dehors de l'hôpital, et encore à venir : Paola, Alexis, Sarah, Laurène, Madeleine, Marvin, Antoine, Emily, Emilie, Salomé, Jessica, Floriane

Aux autres médecins que j'ai croisé au cours de mon cursus : Julie, Laure, les professeurs Harlé et Durand, Marie-Clotilde et Cristina

INTRODUCTION.....	3
MATERIELS ET METHODES.....	4
1. Formations à distance.....	3
1.1. Historique.....	4
1.2. Les concepts de formation ouverte et de formation à distance.....	5
1.3. E-learning.....	5
1.4. Architecture du dispositif e-learning.....	6
1.5. Les différentes formes de e-learning.....	6
1.6. L'ingénierie pédagogique.....	7
1.7. Aspects juridiques.....	9
2. Elaboration d'un e-learning sur la sclérodemie.....	9
2.1. Analyse.....	10
2.1.1. <i>Choix du sujet</i>	10
2.1.2. <i>Public cible</i>	10
2.2. Design (Conception)	11
2.2.1. <i>Objectifs</i>	11
2.2.2. <i>Structure du e-learning</i>	11
2.2.3. <i>Méthodologie d'évaluation</i>	12
2.3. Développement.....	12
2.3.1. <i>Matériel pédagogique</i>	12
2.3.2. <i>Structure du e-learning</i>	13
2.4. Implantation.....	15
2.5. Evaluation.....	16
2.5.1. <i>Evaluation du e-learning</i>	17
2.5.2 <i>Evaluation des étudiants</i>	18
RESULTATS.....	18
1. Population.....	18
2. Expérience.....	19
3. Intérêt global et format.....	20

4. Niveau du cours.....	21
5. Mode d'évaluation.....	21
6. Progression, apport de connaissances.....	22
7. Remarques.....	22
DISCUSSION.....	23
CONCLUSION.....	27
BIBLIOGRAPHIE.....	28
ANNEXES.....	48
1. Support de e-learning	48
2. QCM.....	160
3. Questionnaire de satisfaction.....	168

INTRODUCTION

En France, les études de médecine se déroulent en faculté. Les cours sont classiquement dispensés sous forme magistrale en amphithéâtre.

L'augmentation du nombre d'étudiants et le développement du numérique dans les années 2000 ont dû faire repenser les méthodes d'apprentissage.

Parmi ces nouvelles méthodes d'apprentissage figure celle du « e-learning », cours accessible en permanence sur internet via différents canaux (ordinateur, smartphone, tablette). Celle-ci s'est d'abord développée dans les grandes entreprises, jugeant que l'acquisition des compétences était plus rapide et moins coûteuse. Elle a aujourd'hui gagné le milieu de la santé puisque de nombreuses formations sont proposées sous ce format. En effet, l'évolution rapide des connaissances rend la formation continue des médecins cruciale pour se tenir à jour des nouvelles techniques et recommandations.

L'HAS (Haute Autorité de Santé) a écrit en 2015 un guide de conception de formation ouverte et à distance (FOAD), dont fait partie le e-learning (1).

La dermatologie, plus particulièrement, est une spécialité d'apprentissage difficile, faisant appel à l'observation et aux analogies visuelles avec des situations cliniques déjà rencontrées, faisant de l'iconographie un outil précieux.

L'objectif de ce travail était d'élaborer un e-learning sur la sclérodermie destiné aux internes inscrits en DES de Dermatologie et Vénérologie et en DES de Médecine Interne à l'Université Aix-Marseille (Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales) puis d'évaluer la satisfaction des apprenants.

Ce travail s'intègre dans un enseignement en ligne créé par le service de dermatologie de l'hôpital Nord de Marseille pour les internes de dermatologie-vénérologie, comportant déjà six e-learning au moment de l'édition de cette thèse.

MATERIELS ET METHODES

1. Formations à distance

1.1. Historique

L'enseignement à distance (EAD) est apparu au XIXe siècle en Angleterre en même temps que le courrier postal. Il était destiné aux étudiants britanniques pour qui l'université était trop éloignée ou au-dessus de leurs moyens.

Au XXe siècle, le système éducatif se transforme avec le développement de nouveaux moyens de communication (radio, téléphone, télévision, satellites) permettant une diffusion plus large du savoir. Dans les années 1970-80, avec le développement de l'informatique, apparaissent les pratiques d'enseignement assisté par ordinateur(EAO).

Le gouvernement français, appuyé par l'Union européenne, encourage dès les années 1990 l'usage du numérique à l'école et à l'université.

En 1995, le Forum français de la formation ouverte et à distance (FFFOD) est créé avec pour mission d'élaborer des propositions pour une politique de développement de la formation ouverte et à distance (FOAD). La circulaire du 20 juillet 2001 éditée par le ministère de l'emploi et de la solidarité permet le financement de programmes et l'évolution progressive des pratiques de formation ouverte et à distance (FOAD) (2).

En 2004, le FFFOD collabore avec l'Afnor (Association française de normalisation) à l'élaboration et à la diffusion du référentiel des bonnes pratiques de la FOAD (3).

La même année, le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche établit « COMPETICE », un outil de référence pour l'élaboration de projets en utilisant les TICE (Technologie de l'Information et de la Communication pour l'Enseignement). En 2013, le même ministère participe à la création de la plateforme FUN (France Université Numérique), qui héberge des cours en ligne pour de nombreuses facultés françaises.

Ce « tournant » vers le numérique n'a pas épargné les facultés de médecine : mise à disposition de cas cliniques sur la plateforme SIDES (Système Inter-

universitaire Dématérialisé d'Evaluation en Santé), ECN (Epreuves Classantes Nationales) sur tablettes, DIU (Diplômes Inter-Universitaires à entièrement en ligne.

1.2. Les concepts de formation ouverte et de formation à distance

L'HAS distingue dans le « Guide de conception de formation ouverte et à distance » :

- la formation à distance (FAD) ou enseignement à distance (EAD), lorsque l'enseignant et l'étudiant sont dans des lieux différents. L'enseignement peut se faire par voie électronique ou par voie postale (enseignement dit « par correspondance »).
- la formation ouverte, lorsque l'enseignant et l'étudiant sont dans un lieu commun mais qu'il y a une rupture de l'unité de temps et d'action.
- la formation ouverte et à distance : rupture des unités de temps, de lieu et d'action.

Dans tous les cas, le cours peut être synchrone (dans un même temps) ou asynchrone (l'enseignant et l'élève ne font pas le cours en même temps).

Il s'agit d'un mode d'apprentissage s'appuyant sur l'autonomie et la motivation de l'étudiant, indispensable pour le développement de nouvelles connaissances et compétences.

1.3. E-learning

La traduction littérale de « e-learning » est « apprentissage électronique ». Cette appellation n'est pas satisfaisante pour l'HAS qui préfère le terme d'« apprentissage en ligne » (1).

La définition retenue par la Commission européenne est :

« Le e-learning est l'utilisation de nouvelles technologies multimédias et de l'Internet, pour améliorer la qualité de l'apprentissage en facilitant l'accès à des ressources et des services, ainsi que les échanges et la collaboration à distance ». Il fait partie des formations ouvertes et/ou à distance (FOAD).

Il peut être intégré dans un apprentissage mixte associant un mode présentiel et à distance, appelé « blended-learning » ou « formation hybride » ou « formation multimodale ».

1.4. Architecture du dispositif e-learning

Un dispositif e-learning offre un parcours de formation sous forme de modules répondant à des objectifs pédagogiques précis.

Il nécessite un support de diffusion (intranet ou extranet), auquel les étudiants se connectent.

L'intérêt d'un tel support est que les étudiants peuvent interrompre et reprendre leur cours quand ils le souhaitent.

1.4. Les différentes formes de e-learning

Le programme COMPETICE expose 5 formes de e-learning :

- « présentiel enrichi » : cours en présentiel au cours duquel l'enseignant utilise des supports multimédias : diffusion de vidéos, images, sons
- « présentiel amélioré » : ressources pédagogiques mis à disposition de l'étudiant avant et après le cours, et cours en présentiel
- « présentiel allégé » : l'essentiel de la formation se réalise en présence de l'enseignant mais le reste se réalise en autonomie sur support numérique
- « présentiel réduit » : l'essentiel de la formation se fait en autonomie. L'enseignant est présent une mineure partie du temps de la formation
- « présentiel quasi-inexistant » ou formation ouverte et à distance. La quasi-totalité du cours est supportée par les TICE.

Cas particuliers :

- Les MOOCs (Massive Open Online Course) sont des formations en ligne ouvertes à tous, gratuitement. Les utilisateurs de ces cours sont essentiellement des adultes, en activité (85%). Moins de 15% sont des étudiants (1). Cela ouvre donc des perspectives concernant la formation continue professionnelle
- On-the-Job training : il s'agit d'un modèle de blended learning selon Bersin (4) adapté au milieu du travail dans lequel l'apprenant peut se former depuis son poste de travail sans avoir à le quitter en appliquant d'éventuelles ressources externes (procédures par exemple) qu'il aura étudié au préalable.
- Mobile learning : toute activité d'apprentissage sur technologie mobile donc disponible en tout lieu et à tout moment. Il s'agirait pour les experts de la prochaine grande évolution du e-learning.

1.6. L'ingénierie pédagogique

L'ingénierie ou modèle de conception pédagogique est le processus ayant pour objectif de produire la formation la plus adaptée aux apprenants cibles.

On en distingue essentiellement 2 modèles :

- la méthode ADDIE (Analyse Design Développement Implantation Evaluation), la plus utilisée car la plus simple. Elle se développe selon 5 étapes :

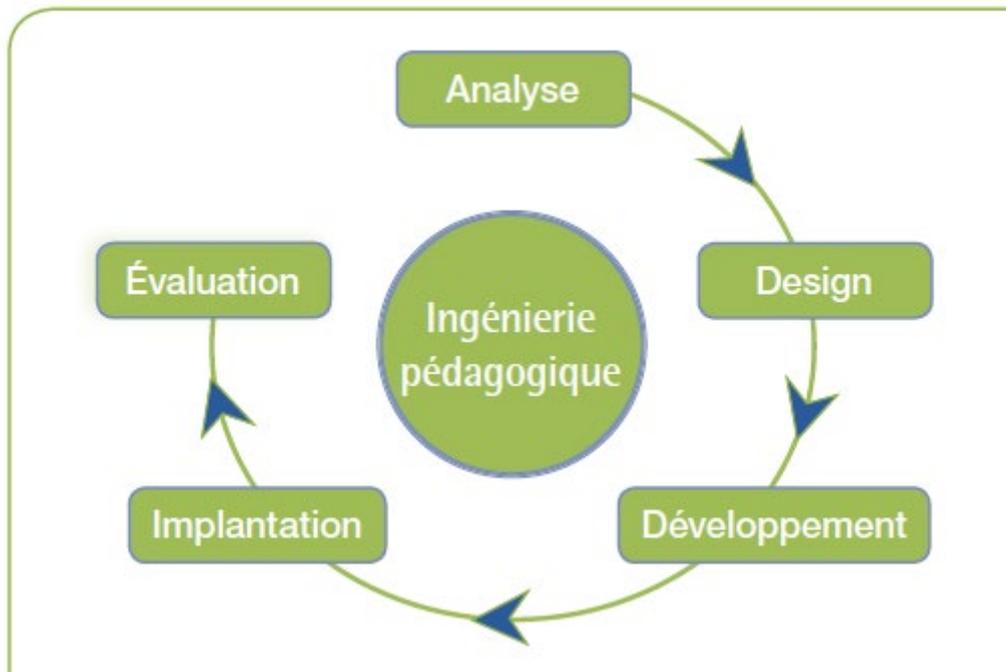


Figure 1. Les différentes phases du modèle ADDIE. HAS, 2015

- Analyse : analyse des besoins de formation et du public ciblé
 - Design ou Conception : définition des objectifs, de la stratégie pédagogique et des modalités de la formation (contenu, durée, stratégie d'évaluation)
 - Développement : élaboration des différents supports de formation
 - Implantation ou Mise en œuvre : mise à disposition de la formation aux étudiants (mise en ligne des modules de e-learning sur le support de diffusion)
 - Evaluation : réactions des apprenants, atteinte des objectifs
- la méthode SAM (Successive Approximation Model), plus élaborée, au cours de laquelle un prototype est testé à chaque phase puis amélioré en fonction de l'évaluation qui en a été faite. Il est destiné aux concepteurs plus expérimentés.

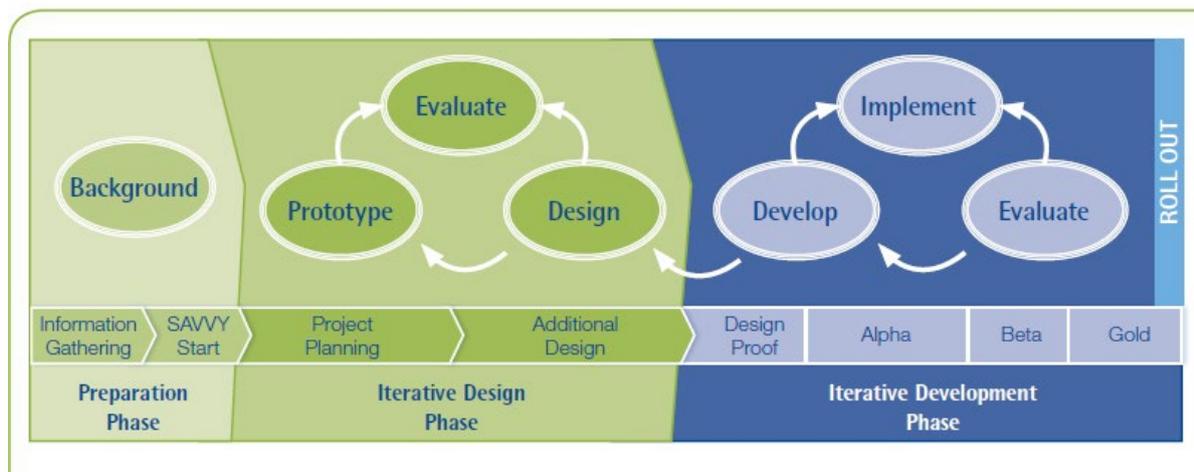


Figure 2. Modèle SAM. HAS, 2015

1.7 Aspects juridiques

Les e-learning sont des œuvres protégées par droit d'auteur. Les droits d'auteur protègent les créations intellectuelles, « quels qu'en soient le genre, la forme d'expression, le mérite ou la destination », selon l'article L. 112-1 du Code de la propriété intellectuelle (5).

Aucune démarche administrative n'est nécessaire pour le revendiquer.

Néanmoins, il est possible de déposer « une enveloppe Soleau » auprès d'un des centres de l'institut national de la propriété intellectuelle, ou de déposer sa création auprès d'un officier ministériel (notaire ou huissier de justice). Ceci permet d'établir la preuve d'une création en cas de litige.

Les photographies, doivent bien entendu être rendues anonymes pour respecter le droit à l'image (6) et le secret médical (7).

2. Elaboration d'un e-learning sur la sclérodemie

Nous avons suivi le modèle ADDIE pour la conception de notre e-learning selon les 5 étapes sus-citées.

2.1. Analyse

2.1.1. Choix du sujet

Pour rappel, ce travail s'intègre dans un enseignement en ligne adressé aux internes de notre spécialité. Plusieurs cours sont déjà disponibles sur le même format :

- Les hypodermes (Docteur Emmanuelle Combes)
- Les manifestations dermatologiques associées à la polyarthrite rhumatoïde et aux spondylarthropathies (Docteur Sarah Devey)
- Les dermatoses bulleuses auto-immunes (Docteur Alexis Brüe)
- Les dermatoses granulomateuses (Docteur Paola Berniolles)
- Les manifestations dermatologiques associées au tube digestif (Docteur Madeleine de Daruvar)
- Les vascularites cutanées (Docteur Antoine Coulon)

Nous avons choisi de traiter de la sclérodermie systémique, des morphées et des syndromes sclérodermiformes car ils sont autant de diagnostics partageant un pattern commun : l'induration cutanée, mais aux profils cliniques et surtout pronostiques différents.

Dans ces pathologies au carrefour de plusieurs spécialités, le dermatologue a son rôle à jouer car les manifestations cutanées sont souvent le premier signe de la maladie, en tout cas un des plus apparents. Le suivi des patients atteints de sclérodermie systémique, souvent responsable d'une atteinte multi-viscérale, est généralement assuré par un interniste, ce pourquoi il nous a semblé pertinent de mettre ce e-learning également à disposition des internes inscrits en DES de Médecine interne.

2.1.2. Public cible

Cet enseignement est destiné aux étudiants de 3ème cycle (internes) inscrits en DES de Dermatologie et Vénérologie ou en DES de Médecine Interne à l'Université Aix-Marseille.

2.2. Design (Conception)

2.2.1. Objectifs

Les objectifs de cette formation étaient :

- Savoir distinguer sclérodémie systémique, morphées et syndromes sclérodermiques
- Savoir établir le diagnostic de sclérodémie systémique
- Connaître les différences diagnostiques et pronostiques entre forme cutanée limitée et forme cutanée diffuse
- Connaître les complications viscérales de la sclérodémie systémique
- Savoir quels examens complémentaires demander devant une suspicion de sclérodémie systémique
- Savoir diagnostiquer et caractériser une morphée
- Connaître les principales étiologies des morphées
- Savoir quelles explorations mener en cas de morphée profonde
- Connaître les principes de traitement de la sclérodémie systémique et des morphées
- Connaître les principaux syndromes sclérodermiques et savoir les diagnostiquer

2.2.2. Structure du e-learning

Le e-learning a été divisé en 3 modules :

- Sclérodémie systémique
- Morphées
- Syndromes sclérodermiques

Le module « sclérodémie systémique » comprenait les chapitres suivants :

- Epidémiologie, Physiopathologie et facteurs de susceptibilité
- Manifestations cliniques
- Diagnostic positif, classifications et maladies associées
- Bilan initial et suivi
- Pronostic
- Prise en charge thérapeutique

Le module « morphées » comprenait les chapitres :

- Définitions et présentations cliniques
- Diagnostic et Bilan
- Physiopathologie et facteurs de risque
- Traitements

Le module « syndromes sclérodermiformes » comprenait les chapitres :

- Syndromes sclérodermiformes acquis diffus avec gammopathie monoclonale
- Autres syndromes sclérodermiformes acquis diffus
- Syndromes sclérodermiformes acquis localisés
- Génodermatoses sclérodermiformes de l'adulte
- Etats pseudo-sclérodermiformes

2.2.3. Méthodologie d'évaluation

Il a été décidé d'évaluer les étudiants par des QCM portant sur chaque partie du cours.

2.3. Développement

2.3.1. Matériel pédagogique

Le texte

Les connaissances théoriques ayant permis l'élaboration du cours ont été recueillies par revue de la littérature en utilisant la base de données Pubmed, la lecture de « Dermatologie et infections sexuellement transmissibles, 6ème édition » J.H. Saurat et des PNDs Sclérodermie systémique et Hypertension artérielle pulmonaire.

Les iconographies

Les photographies cliniques ont été fournies par les Professeurs Berbis et Delaporte du service de Dermatologie de l'Hôpital Nord de Marseille, et par les Docteurs Baptiste Bertrand et Maxime Abellan du service de Chirurgie esthétique et réparatrice de l'Hôpital de la Conception de Marseille.

Les images scannographiques ont quant à elles été fournies par le Professeur Granel du service de Médecine Interne de l'Hôpital Nord.

Les photographies et images scannographiques ont été anonymisées.

Les images histologiques provenaient de la collection du Professeur Delaporte et de celles du Professeur Molinié et Docteur Grelier du service d'anatomo-pathologie du Centre Hospitalier d'Aix en Provence.

Les images de capillaroscopie ont été fournies par le Dr Marie-Pierre Di Costanzo qui travaille à l'hôpital de la Timone à Marseille.

La partie « Sclérodémie systémique » a été entièrement relue et corrigée par le Pr Brigitte Granel, qui est très impliquée dans la prise en charge de cette pathologie au quotidien (nombreuses publications, anime des ateliers thérapeutiques pour les patients).

2.3.2. Structure du e-learning

Les cours ont été rédigés sous forme de PowerPoint illustrés par des schémas, des photographies cliniques, des images histologiques et d'examens complémentaires afin de les rendre plus attractifs et appliqués à la vie réelle.

Ils ont ensuite été transformés en fichier PDF. Les références bibliographiques ayant permis l'élaboration des cours étaient notées à la fin de chaque diapositive, sauf pour le diaporama sur la prise en charge thérapeutique de la sclérodémie systémique car il comportait trop de références pour les laisser en bas de page, et pour les syndromes sclérodémiformes.

Le e-learning était divisé en 4 parties :

- Sclérodémie systémique
- Morphées
- Syndromes sclérodémiformes
- Questionnaire de satisfaction

Des QCM correspondant à chaque section permettaient à l'étudiant de s'autoévaluer.

Un forum était disponible pour permettre aux étudiants de poser leurs questions.

L'ensemble du e-learning est disponible en annexe 1, et les QCM en annexe 2.

Le support mis en ligne était le suivant :

Mes cours > [19-20]- Sclérodermie

Introduction

Bonjour à toutes et à tous,

Ce e-learning traite de :

- Sclérodermie systémique
- Morphées
- Syndromes sclérodermiformes

L'introduction ci-après permettra de poser les bases de ces 3 grandes parties.

Après avoir lu chaque cours vous pourrez vous auto évaluer avec des QCM.

Merci d'évaluer cet e-learning en répondant au questionnaire de satisfaction.

Vous pouvez, à tout moment dans la progression de ce e-learning, poser des questions sur le forum interactif, qui se situe en bas de la page.

Bon e-learning !

 **Introduction**

 **Annonces**

Sclérodermie systémique

 **I- Epidémiologie, Physiopathologie et Facteurs de susceptibilité**

 **QCM Epidémiologie, Physiopathologie et facteurs de susceptibilité**

<https://ametic.univ-amu.fr> Pour vous évaluer après avoir lu le diaporama "Epidémiologie, Physiopathologie et facteurs de susceptibilité"

 **II- Manifestations cliniques**

 **QCM Manifestations cliniques**

Pour vous évaluer après avoir lu le diaporama "Manifestations cliniques"

 **III- Diagnostic positif, classifications et maladies associées**

 **IV- Pronostic**

 **QCM Diagnostic positif, classifications, maladies associées et pronostic**

Pour vous évaluer après avoir lu les diaporamas "Diagnostic positif, classifications, maladies associées" ET "Pronostic"

 **V- Bilan initial et suivi**

 **VI- Prise en charge thérapeutique**

 **QCM Bilan initial, suivi et prise en charge thérapeutique**

Pour vous évaluer après avoir lu les diaporamas "Bilan initial et suivi" ET "prise en charge thérapeutique"

Morphées

 **I- Définitions et présentations cliniques**

 **II- Diagnostic et bilan**

 **III- Physiopathologie et facteurs de risque**

 **IV - Traitements**

 **QCM Morphées**

Pour vous évaluer après avoir lu l'ensemble des diaporamas "morphées"

 **Technique du Nanofat**

Syndromes sclérodermiques

-  I- Syndromes sclérodermiques acquis diffus avec gammapathie monoclonale
-  II- Autres syndromes sclérodermiques acquis diffus
-  III- Syndromes sclérodermiques acquis localisés
-  IV- Génomatoses sclérodermiques de l'adulte
-  V- Etats pseudo-sclérodermiques
-  QCM syndromes sclérodermiques

Questionnaire d'évaluation

-  Questionnaire de satisfaction

Forum

-  Forum de discussion si questions

2.4. Implantation

Le support de diffusion était l'Environnement Numérique de Travail (ENT) accessible depuis le site de l'université Aix-Marseille (AMU). Tous les étudiants inscrits à la faculté y ont accès avec l'identifiant et le mot de passe qui leur sont communiqués au moment de leur inscription.

La plateforme pédagogique du site est appelée AMeTICE (Aix-Marseille eTICE).

L'étudiant ne peut avoir accès qu'à certains cours, fonction de son niveau d'étude.

L'utilisation correcte du logiciel a nécessité une demi-journée de formation auprès de Madame Anne-Marie CATELLA, ingénieur pédagogique de la section CIPE de l'Université.

L'inscription des étudiants du DES de Dermatologie et Vénérologie et des étudiants du DES de Médecine Interne à cette formation a été réalisée par moi-même, tout comme la mise en ligne de l'ensemble du e-learning le 4 septembre 2020.

Les étudiants ont été informés de l'accessibilité du e-learning par les réseaux sociaux et mail pour les internes de Dermatologie-Vénérologie et par mail, via leurs référents, pour les internes de Médecine Interne.

2.5. Evaluation

Kirkpatrick définit quatre niveaux croissants d'évaluation de formation (8) :

- La satisfaction
- L'apport de connaissance
- Le changement de pratique
- Le résultat clinique

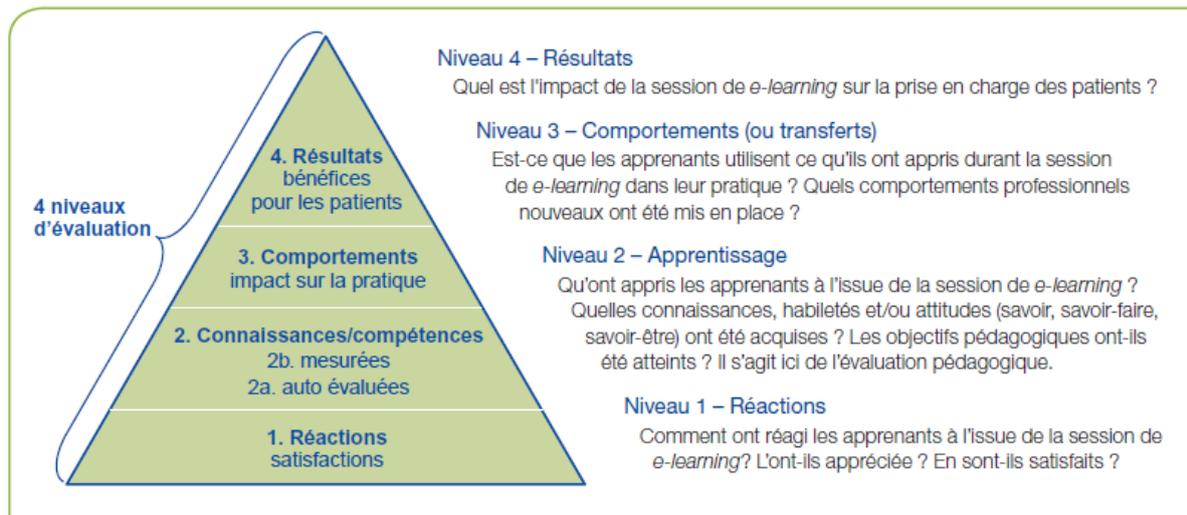


Figure 3. Niveaux d'évaluation de l'impact d'une formation, d'après Kirkpatrick.
HAS, 2015

Le changement de pratique et le résultat clinique n'ont pas pu être évalués dans notre e-learning par manque de recul.

2.5.1. Evaluation du e-learning

Pour permettre d'évaluer le dispositif de formation et proposer d'éventuelles améliorations, il a été demandé à l'ensemble des étudiants de répondre à un questionnaire de satisfaction.

Les items du questionnaire de satisfaction et les réponses proposées étaient :

- Etes-vous ?
 1. une femme
 2. un homme
- Quel âge avez-vous ?

- En quel semestre êtes-vous ?

- Avez-vous déjà eu un cours sur ce sujet au cours de votre 3^{ème} cycle d'études médicales ?

1. Oui, sous forme de cours en ligne
2. Oui, sous forme de cours magistral
3. Non

- A combien estimez-vous le nombre de patients présentant une sclérodermie systémique ou des morphees, que vous avez rencontré lors de votre cursus ?

- Trouvez-vous utile d'avoir accès à ce genre de cours en ligne ?

1. Oui
2. Non

- Combien de temps avez-vous mis pour réaliser cet e-learning ?

1. < 2h30
2. 2h30-3h30
3. > 3h30

- Comment avez-vous trouvé le niveau de ce cours ?

1. Facile
2. Adapté
3. Difficile

-Avez-vous apprécié le mode d'évaluation par QCM ?

1. Oui
2. Non
3. J'aurais préféré des QROC
4. J'aurais préféré des cas cliniques

-Comment avez-vous trouvé la difficulté des QCM ?

1. Facile
2. Adapté
3. Difficile

-Préférez-vous un cours magistral à ce type d'enseignement ? Oui/Non

-Pensez-vous reconsulter ce cours à l'avenir ? Oui/Non

-Dans quelle mesure ce e-learning vous a-t-il permis de progresser ?

1. Il vous a fait découvrir de nouvelles notions.
2. Il vous a permis de consolider des connaissances déjà acquises.
3. Il ne vous a rien appris.

-Avez-vous des remarques : défauts ? Améliorations à apporter ? Points positifs ?
Freins à sa réalisation ?

2.5.2. Evaluation des étudiants

Nous avons cherché à évaluer l'impact de la formation sur l'apprenant via la réalisation des QCM après chaque section.

RESULTATS

1. Population

Le cours était mis à disposition des internes pendant 24 jours avant clôture des résultats.

L'ensemble des 14 internes en dermatologie-vénérologie ont participé à ce e-learning dans les 16 premiers jours. Il a fallu plusieurs relances (par mail et réseaux sociaux) pour obtenir ce taux de participation.

Seulement 4 internes en médecine interne sur les 24 inscrits ont consulté le cours malgré plusieurs relances. Le contact avec eux n'était pas direct mais au travers de leurs référents de promotion. La principale justification avancée était le manque de temps, notamment à cause de la réorganisation des services en lien avec l'épidémie Covid.

L'échantillon était constitué de 83% de femmes et de 17% d'hommes, avec une moyenne d'âge de 27 ans.

2. Expérience

Cf tableau 1 page suivante

Parmi les internes en dermatologie, il y avait 2 internes en 8^{ème} semestre, 4 internes en 6^{ème} semestre, 4 internes en 4^{ème} semestre et 4 internes en 2^{ème} semestre.

Parmi les internes en médecine interne, il y avait 1 interne en 10^{ème} semestre, 1 interne en 8^{ème} semestre, 1 interne en 6^{ème} semestre et 1 interne en 4^{ème} semestre.

Les internes en dermatologie déclaraient avoir déjà rencontré en moyenne 10.6 patients atteints de sclérodémie systémique ou morphées au cours de leur cursus contre 14.7 pour les internes en médecine interne.

61% des internes, tous inscrits en DES de dermatologie, déclaraient ne jamais avoir eu de cours à ce sujet au cours de leur internat. Seuls 3 internes en dermatologie ont bénéficié de cours en ligne au préalable.

Tous les internes en médecine interne interrogés avaient déjà eu un cours à ce sujet, sous forme de cours magistral pour 2 internes et sous forme de cours en ligne pour les 2 autres.

Avez-vous déjà eu un cours sur ce sujet au cours de votre 3ème cycle d'études médicales ?		
Réponse	Moyenne	Total
Oui, sous forme de cours magistral (ou présentation orale)	11%	2
Oui, sous forme de cours en ligne	28%	5
Non	61%	11

INTERNES EN DERMATOLOGIE							
	cours antérieur	nombre de patients vus	temps mis	niveau cours	niveau QCM	nouvelles notions	consolidation
semestre 8							
	non	15	2h30-3h30	adapté	adapté	x	x
	oui en ligne	10	> 3h30	adapté	adapté	x	x
semestre 6							
	non	20	2h30-3h30	difficile	difficile	x	
	non	8	> 3h30	adapté	adapté	x	x
	oui en ligne	10	2h30-3h30	adapté	adapté	x	
	non	5	< 1h30	adapté	adapté	x	x
semestre 4							
	non	10	2h30-3h30	difficile	difficile	x	x
	oui en ligne	30	2h30-3h30	adapté	adapté		x
	non	8	> 3h30	difficile	adapté	x	
	non	5	> 3h30	adapté	difficile	x	x
semestre 2							
	non	3	> 3h30	adapté	difficile	x	
	non	10	1h30-2h30	adapté	adapté	x	
	non	10	2h30-3h30	adapté	adapté	x	
	non	8	> 3h30	adapté	facile	x	x

INTERNES EN MEDECINE INTERNE							
	cours antérieur	nombre de patients vus	temps mis	niveau cours	niveau QCM	nouvelles notions	consolidation
semestre 10							
	oui magistral	7	1h30-2h30	adapté	adapté		x
semestre 8							
	oui magistral	15	< 1h30	adapté	adapté	x	
semestre 6							
	oui en ligne	20	2h30-3h30	adapté	adapté	x	x
semestre 4							
	oui en ligne	17	2h30-3h30	adapté	adapté	x	x

Tableau 1 : résultats

3. Intérêt global et format

Tous les internes trouvaient utile d'avoir accès à ce genre de cours en ligne.

61% des internes auraient préféré un cours magistral à ce type d'enseignement. Un interne faisait la remarque qu'il est parfois plus facile de retenir lorsqu'il y a un échange vivant entre l'élève et le professeur qui rapporte ses propres expériences.

Globalement, les étudiants ayant répondu au questionnaire ont pointé du doigt un manque de temps pour la réalisation de ce e-learning. Tous pensent le reconsulter à l'avenir.

4. Niveau du cours

44% des répondants ont mis entre 2h30 et 3h30 pour réaliser le e-learning, 33% plus de 3h30. 2 internes ont mis moins de 1h30 et 2 internes entre 1h30 et 2h30.

Combien de temps avez-vous mis pour réaliser cet e-learning ?		
Réponse	Moyenne	Total
< 1h30	11%	2
1h30-2h30	11%	2
2h30-3h30	44%	8
> 3h30	33%	6

Cette durée ne semblait pas corrélée à l'ancienneté de l'interne ni à sa spécialité.

Le niveau du cours était adapté pour 83% des internes mais était néanmoins difficile pour 17%. Aucun interne n'a trouvé le cours facile. Les étudiants ayant trouvé le cours difficile étaient inscrits en dermatologie et étaient en 4^{ème} ou 6^{ème} semestre. Là encore, il ne semble pas y avoir de corrélation avec l'ancienneté.

5. Mode d'évaluation

89% des internes ont apprécié le mode d'évaluation par QCM et la difficulté était adaptée pour 72% d'entre eux. 22% les ont trouvés difficiles.

Comment avez-vous trouvé la difficulté des QCM ?		
Réponse	Moyenne	Total
Facile	6%	1
Adapté	72%	13
Difficile	22%	4

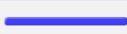
Il n'y a pas de tendance qui se dégage concernant l'ancienneté puisque les QCM ont été jugés difficiles par des internes en 6^{ème}, 4^{ème} et 2^{ème} semestre et un interne en 2^{ème} semestre les a trouvés faciles. Ils étaient cependant tous en dermatologie. Pour les internes en médecine interne, le niveau des QCM était adapté.

2 internes en dermatologie auraient préféré des cas cliniques et 1 interne aurait préféré une évaluation par QROC.

6. Progression, apport de connaissances

Il était demandé aux internes dans quelle mesure le e-learning les avait fait progresser. Aucun interne n'a répondu qu'il n'avait rien appris. 89% des internes déclaraient avoir découvert de nouvelles notions (92% des internes en dermatologie et 75% des internes en médecine interne, en sachant que les échantillons n'ont pas la même taille). A noter que l'interne en médecine interne qui n'a pas appris de nouvelles notions est en dernier semestre de sa spécialité.

61% rapportaient que cet enseignement leur avait permis de consolider des connaissances déjà acquises (75% des internes en médecine interne et 57% des internes en dermatologie). 3 internes sur les 4 en deuxième semestre ont déclaré n'avoir appris que des notions nouvelles.

Dans quelle mesure ce e-learning vous a-t-il permis de progresser ?		
Réponse	Moyenne	Total
Il vous a fait découvrir de nouvelles notions.	 89%	16
Il vous a permis de consolider des connaissances déjà acquises.	 61%	11

7. Remarques

A la fin du questionnaire, il était proposé aux internes d'exprimer de façon ouverte leurs remarques.

7 internes ont trouvé que le cours était bien organisé, structuré et clair. Parmi eux, 2 trouvaient que l'accès à l'information était facile et qu'il était simple de retrouver une donnée en cas de besoin.

Quatre internes ont souligné la qualité de l'iconographie avec cependant un manque d'illustrations pour la partie « syndromes sclérodermiformes ».

Un interne aurait souhaité avoir une biopsie de peau saine pour comparer avec celle d'un individu malade.

DISCUSSION

L'absentéisme des étudiants aux cours magistraux dispensés par l'université n'est pas un fait nouveau (9). Déjà rapporté au XIVème siècle à l'université d'Oxford, il s'est accentué ces dernières décennies (10-11). Plurifactoriel, il est probablement surtout en rapport avec la mise à disposition de ressources pédagogiques sur internet, fournies par l'université ou non (12).

Les Universités américaines se sont adaptées : en 2003, 81% des établissements d'enseignement supérieur disposaient d'une plateforme internet à visée pédagogique. Les données européennes ne sont pas disponibles (13).

Un cahier des charges pour les « e-learning » a été créé (norme SCORM : Sharable Content Object Reference Model). Il définit des normes que ce type d'enseignement doit respecter : accessibilité (flexibilité d'espace et de temps), adaptabilité (personnalisation de la formation), pérennité, interopérabilité, réutilisabilité. Ces trois derniers items sous-tendent l'idée que le contenu puisse être mis à jour sans nécessité de réédition complète, comme un livre le nécessiterait.

Il y a une vingtaine d'années, il existait une association significative entre assiduité aux cours magistraux et réussite aux examens (14-16). Les études publiées ces cinq dernières années démentent cette association, notamment dans les études de médecine (17-18).

89% des internes ayant participé à notre e-learning déclaraient avoir découvert de nouvelles notions et 61% avoir consolidé des connaissances déjà acquises. Ces

chiffres sont cohérents avec les études préalablement publiées démontrant une amélioration des connaissances grâce aux programmes de e-learning comparé à un groupe contrôle neutre (19-20).

Les études médicales sont particulières car les étudiants doivent jongler entre enseignement pratique à l'hôpital et enseignement théorique à la faculté. Il est cependant parfois difficile de s'extirper de ses obligations hospitalières et de se rendre à un cours magistral, souvent chronophage et à l'horaire pas toujours adapté.

Les qualités souvent mises en avant pour la méthode d'enseignement par e-learning sont la liberté offerte et l'autonomie. L'autonomie peut cependant être difficile à gérer et induire un sentiment de solitude. Dans une étude canadienne, un programme d'apprentissage était testé sur des classes de première. Les élèves souhaitaient rencontrer leur professeur ponctuellement pour discuter de « vive voix » et trouvaient parfois angoissant l'absence de soutien immédiat (21).

Dans notre travail, 61% des internes auraient préféré un cours magistral. Une des justifications avancée était plutôt la facilité de mémorisation du cours plutôt que le sentiment de solitude. L'étude sus-citée a été réalisée chez des jeunes étudiants en formation initiale. Les internes en médecine, en formation continue, sont une population plus mature, ayant déjà eu l'habitude de travailler en autonomie.

Les données de la littérature concernant l'efficacité sur l'apprentissage entre un cours délivré par e-learning et un cours magistral sont, pour la plupart, équivoques. On peut citer :

- deux études qui ont comparé un programme de formation continue auprès de médecins, divisés en deux groupes : délivrance sur un mode présentiel ou délivrance sous forme d'enregistrements et diaporamas. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes sur l'amélioration des connaissances (22-23).
- une étude publiée en 2011 comparant les formats « cours en présentiel » et « électronique » pour une formation sur la prévention des chutes chez des kinésithérapeutes, ergothérapeutes, infirmières et éducateurs sportifs. Les résultats étaient équivalents entre les 2 groupes (24).

Seules quelques études ont montré une supériorité des programmes e-learning comparé à un cours présentiel (25-27).

La meilleure solution semble être un « blended learning », programme associant présentiel et enseignement à distance. Dans la littérature, ce type d'enseignement mixte semble apporter les meilleurs résultats :

- Kerfoot et al. ont montré une amélioration des connaissances des étudiants en médecine ayant réalisé un e-learning en complément de leur stage clinique (28).
- Dolev et al. ont réalisé une étude en cross-over chez des internes en dermatologie. L'adjonction d'un e-learning à l'issue du stage présentiel a montré de meilleurs résultats de détection du mélanome (29).

En dehors de la flexibilité horaire, les autres qualités avancées par les internes pour notre e-learning sont :

- une iconographie riche. Le format e-learning est particulièrement bien adapté au partage de supports autres que le texte. Nous avons mis à disposition des étudiants des photos, images de scanner, de capillaroscopie, d'histologie et une vidéo expliquant la technique du Nano-fat.
- Une clarté d'accès à l'information permettant d'y accéder à nouveau facilement, respectant la norme de « réutilisabilité »

Malgré la flexibilité offerte, le principal frein à la réalisation de notre e-learning semblait être le manque de temps pour une grande majorité des internes. Il ne semblait pas être le manque de motivation, puisque tous les internes trouvaient utile d'avoir accès à ce type d'enseignement et pensent le reconsulter à l'avenir.

Le niveau du cours était adapté pour l'ensemble des internes en médecine interne mais certains internes en dermatologie l'ont trouvé difficile. Cela pourrait être expliqué par le fait que la grande majorité des internes en dermatologie (78%) n'ont jamais eu de cours à ce sujet au préalable au cours de leur internat. Cela pourrait également être en lien avec le fait qu'ils aient moins été confrontés aux pathologies exposées dans ce e-learning (en moyenne 10.6 patients présentant une sclérodermie systémique ou des morpheés rencontrés au cours de leur cursus pour

les internes en dermatologie contre 14.7 patients pour les internes en médecine interne).

Ces résultats sont à pondérer, la différence d'effectifs entre les deux populations et la faible taille d'échantillon, en faisant discuter la significativité.

Comment expliquer le taux si faible de participation en médecine interne ? L'explication avancée par les non-répondeurs est avant tout un manque de temps. Pour les répondeurs, 77% des étudiants ont mis plus de 2h30 pour réaliser ce e-learning et 33% plus de 3h30. Cela correspond à la durée d'un cours magistral « classique » mais avec le temps de transport en moins.

Par ailleurs, c'est la première fois que ce type de e-learning est proposé aux internes en médecine interne alors que les internes en dermatologie commencent à être habitués à ce format. Il est possible également que les internes en médecine interne aient déjà eu accès à des cours à ce sujet contrairement aux internes en dermatologie et qu'ils soient, de ce fait, peut-être moins intéressés.

L'évaluation par QCM a été plébiscitée dans notre travail puisque 89% des internes ont apprécié cette méthode d'évaluation. Dans les précédents e-learning réalisés dans le cadre de ce projet, il était proposé des cas cliniques. Il a été décidé dans celui-ci de ne proposer que des QCM. Seuls 2 internes auraient préféré des cas cliniques aux QCM. Toutefois, il a été montré dans la littérature que les cas cliniques, plus « authentiques », améliorent les objectifs d'apprentissage et ce d'autant plus s'ils sont ensuite discutés lors d'une séance en présentiel (30-31). Les QCM permettent quant à eux à l'apprenant d'être « acteur », améliorant son assimilation du cours (1).

Dans la littérature, les études ont tendance à montrer que l'enseignement à distance n'est pas suffisant pour maintenir l'apport de connaissances dans le temps (32-33). Pour y pallier, on pourrait soumettre régulièrement des QCM et cas cliniques aux participants pour raviver leurs connaissances.

CONCLUSION

Depuis quelques années, le service de dermatologie de l'Hôpital Nord de Marseille a mis en place un enseignement en ligne destiné aux internes inscrits au DES de dermatologie-vénéréologie à l'université Aix-Marseille.

Dans le cadre de cet enseignement, nous avons élaboré un e-learning sur la sclérodermie systémique, les morphées et les syndromes sclérodermiformes. Celui-ci était non seulement destiné aux internes inscrits au DES de Dermatologie et Vénéréologie de l'Université Aix-Marseille mais aussi à ceux inscrits au DES de Médecine Interne.

Il semblait intéressant d'aborder ces pathologies car elles sont complexes, rares, et au carrefour de plusieurs spécialités. Le mode d'enseignement par e-learning permet de mettre à disposition une iconographie riche et des supports vidéo. Son principal avantage est la flexibilité offerte aux étudiants.

Notre e-learning était mis en ligne sur la plateforme AMeTICE de l'Université Aix-Marseille sous forme de diaporamas. Des QCM étaient mis à disposition des internes pour s'auto-évaluer.

Tous les internes trouvaient utile d'avoir accès à ce genre de cours en ligne bien que 61% des internes auraient préféré un cours magistral. 89% des internes déclaraient avoir découvert de nouvelles notions et 61% avoir consolidé des connaissances déjà acquises.

Ce type d'enseignement présente des avantages adaptés aux internes en médecine, à savoir une souplesse en termes de temps et de lieu. Pour pouvoir mener à bien cette thèse, les internes ont été soumis à une contrainte de temps, ce qui a été le principal frein à la réalisation du cours. Les étudiants n'ont pas été confrontés à des difficultés techniques. Il s'agit d'une population habituée à l'utilisation de supports informatiques et numériques.

Pour aller plus loin dans notre travail, nous pourrions organiser des séances en présentiel complémentaires pour constituer un « blended learning », méthode d'apprentissage ayant démontré dans la littérature la meilleure efficacité. Pour qu'il soit pérenne, il faudrait une mise à jour régulière de ce e-learning, les connaissances médicales évoluant rapidement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haute Autorité de Santé. E-learning Guide de conception de formation ouverte et à distance dans le monde de la santé. 2015.
2. Ministère de l'emploi et de la solidarité. CIRCULAIRE DGEFP n°2001/22 du 20 juillet 2001 relative aux formations ouvertes et/ou à distance.
3. Référentiel de bonnes pratiques en formation ouverte et à distance. Référentiel de bonnes pratiques publié par AFNOR. 2004.
4. Bersin J. The blended learning book: Best practices, proven methodologies, and lessons learned. San Francisco: Pfeiffer; 2004.
5. Code de la Propriété Intellectuelle. Article L111-1 à L112
6. Code Civil. Articles 7 à 15.
7. Code de la Santé Publique. Article L1110-7
8. Kirkpatrick D, Kirkpatrick J. Evaluating Training Programs: The Four Levels. Berrett-Koehler Publishers; 2006. 399 p.
9. Massingham P., Herrington T. Does attendance matter? An examination of student attitudes, participation, performance and attendance, J Univ Teach Learn Pract, 2006; 3 : 82-103
10. Rodgers J.R. A panel-data study of the effect of student attendance on university performance, Austral J Educ, 2001; 45 : 284-295
11. Beard R.M., Senior I.J. Motivating students London: Routledge & Paul, 1980
12. Kelly G.E. Lecture attendance rates at university and related factors, J Further Higher Educ, 2012 ; 36 : 17-40
13. Allen I.E.S.J. Sizing the opportunity: The quality and extent of online education in the United States, 2002–2003, Needham, MA: Sloan Center for Online Education, 2003

14. Credé M., Roch S.G., Kieszczyńska U.M. Class attendance in college: a meta-analytic review of the relationship of class attendance with grades and student characteristics, *Rev Educ Res*, 2010 ; 80 : 272-295
15. Sade R.M., Stroud M.R. Medical student attendance at lectures: effect on medical school performance, *J Med Educ*, 1982 ; 57 : 191-192
16. Deane R.P., Murphy D.J. Student attendance and academic performance in undergraduate obstetrics/gynecology clinical rotations, *JAMA* 2013 ; 310 : 2282-2288
17. Eisen D.B., Schupp C.W., Isseroff R.R., Ibrahim O.A., Ledo L., Armstrong A.W. Does class attendance matter? Results from a second-year medical school dermatology cohort study, *Int J Dermatol* 2015 ; 54 : 807-816
18. Kauffman C.A., Derazin M., Asmar A., Kibble J.D. Relationship between classroom attendance and examination performance in a second-year medical pathophysiology class, *Adv Physiol Educ*, 2018 ; 42 : 593-598
19. Branzetti JB, Aldeen AZ, Foster AW, Courtney DM. A novel online didactic curriculum helps improve knowledge acquisition among non-emergency medicine rotating residents. *Acad Emerg Med* 2011;18(1):53-9.
20. Kim S, Willett LR, Murphy DJ, O'Rourke K, Sharma R, Shea JA. Impact of an evidence-based medicine curriculum on resident use of electronic resources: a randomized controlled study. *J Gen Intern Med* 2008;23(11):1804-8.
21. Tunison S.N.B. Online learning: secondary students' first experience, *Can J Educ*, 2001; 26 : 495-514
22. Davis J, Chryssafidou E, Zamora J, Davies D, Khan K, Coomarasamy A. Computer-based teaching is as good as face to face lecture-based teaching of evidence based medicine: a randomised controlled trial. *BMC Med Educ* 2007;7:23.

23. Hadley J, Kulier R, Zamora J, Coppus SF, Weinbrenner S, Meyerrose B, et al. Effectiveness of an e-learning course in evidence-based medicine for foundation (internship) training. *J R Soc Med* 2010;103(7):288-94.
24. Maloney S, Haas R, Keating JL, Molloy E, Jolly B, Sims J, et al. Effectiveness of web-based versus face-to-face delivery of education in prescription of falls-prevention exercise to health professionals: randomized trial. *J Med Internet Res* 2011;13(4):e116.
25. Lu DF, Lin ZC, Li YJ. Effects of a Web-based course on nursing skills and knowledge learning. *J Nurs Educ* 2009;48(2):70-7.
26. Fernández Alemán JL, Carrillo de Gea JM, Rodríguez Mondéjar JJ. Effects of competitive computer-assisted learning versus conventional teaching methods on the acquisition and retention of knowledge in medical surgical nursing students. *Nurse Educ Today* 2011;31(8):866-71.
27. Wiecha JM, Chetty VK, Pollard T, Shaw PF. Web-based versus face-to-face learning of diabetes management: the results of a comparative trial of educational methods. *Fam Med* 2006;38(9):647-52.
28. Kerfoot BP, Baker H, Jackson TL, Hulbert WC, Federman DD, Oates RD, et al. A multi-institutional randomized controlled trial of adjuvant Web-based teaching to medical students. *Acad Med* 2006;81(3):224-30.
29. Dolev JC, O'Sullivan P, Berger T. The eDerm online curriculum: a randomized study of effective skin cancer teaching to medical students. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(6):e165-e71.
30. Curran VR, Fleet LJ, Kirby F. A comparative evaluation of the effect of Internet-based CME delivery format on satisfaction, knowledge and confidence. *BMC Med Educ* 2010;10:10.
31. Morgulis Y, Kumar RK, Lindeman R, Velan GM. Impact on learning of an e-learning module on leukaemia: a randomised controlled trial. *BMC Med Educ* 2012;12:36.

32. Salter SM, Karia A, Sanfilippo FM, Clifford RM. Effectiveness of E-learning in pharmacy education. *Am J Pharm Educ* 2014;78(4):83.
33. Bell DS, Harless CE, Higa JK, Bjork EL, Bjork RA, Bazargan M, et al. Knowledge retention after an online tutorial: a randomized educational experiment among resident physicians. *J Gen Intern Med* 2008;23(8): 1164-71.
34. HAS : protocole national de diagnostic et de soins Sclérodémie systémique révision 2020
35. HAS : protocole national de diagnostic et de soins HTAP 2020
36. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018, 32 :223-40.
37. Cutolo M, Soldano S, Smith V., Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights, *Expert Rev Clin Immunol.* 2019, 15: 753-764.
38. Scott MJ, Osher S, Hinchcliff M, et al. A101 HOST DEFENSE, LUNG INJURY, AND FIBROSIS: INNATE MECHANISMS: Circulating Thrombogenic Endothelial Cell-Derived Microparticles Are Present In Patients With Systemic Sclerosis. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2016, 193:1.
39. Mendoza FA et al., Endothelial cells expressing endothelial and mesenchymal cell gene products in Systemic Sclerosis-associated interstitial lung disease lung tissues, *Arthritis. Rheumatol.*, 2016, 68 : 210-217.
40. Del Papa N, Pignataro F. The Role of Endothelial Progenitors in the Repair of Vascular Damage in Systemic Sclerosis. *Frontiers in immunology.* 2018, 9.
41. Hirigoyen D, Burgos PI, Mezzano V, et al. Inhibition of angiogenesis by platelets in systemic sclerosis patients. *Arthritis research & therapy.* 2015, 17:332.
42. Dumoitier N, Lofek S, Mouthon L. Pathophysiology of systemic sclerosis: State of the art in 2014. *La Presse Medicale.* 2014, 43:e267-e278.

43. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009, 360:1989-2003.
44. Korman BD, Criswell LA, Recent advances in the genetics of systemic sclerosis: toward biological and clinical significance, *Curr Rheumatol Rep*, 2015, 17 : 21.
45. Arora-Singh RK et al., Autoimmune diseases and autoantibodies in the first degree relatives of patients with systemic sclerosis, *J Autoimmun*, 2010, 35 : 52-57.
46. Timothy R D J Radstake, Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus, *Nature Genetics*. 2010, 42 :426-429.
47. Rubio-Rivas M et al., Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis, *Clin Rheumatol*, 2017, 36 : 569-582.
48. Puzenat E et al., *Sclérodémie systémique*, EMC, Elsevier Masson, 2010
49. Marie I et al., Systemic sclerosis and exposure to heavy metals: a case control study of 100 patients and 300 controls, *Autoimmun Rev*, 2017, 16 : 223-230.
50. Zhang YJ et al., Association between cigarette smoking and impaired clinical symptoms in systemic sclerosis: a review, *Cell Immunol*, 2017, 318: 1-7.
51. Nie L et al., Cardiac complications in systemic sclerosis: early diagnosis and treatment. *Chinese medical journal*. 2019, 132:2865-2871.
52. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007, 66:940-944
53. Elhai M. et al., Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 : 1897-1905.
54. Bouros D et al., Histopathologic Subsets of Fibrosing Alveolitis in Patients with Systemic Sclerosis and Their Relationship to Outcome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002, 165:1581-1586.

55. Morgan C et al., Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003, 62:146-150.
56. Wells AU, Hogaboam CM. Update in diffuse parenchymal lung disease 2006. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007, 175:655-660.
57. Galie N et al., 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European respiratory society (ERS): endorsed by: association for European paediatric and congenital cardiology (AEPC), international society for heart and lung transplantation (ISHLT), *Eur Heart J*, 2016, 37 : 67-119.
58. Mihai C et al., Factors associated with disease progression in early-diagnosed pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis: longitudinal data from the DETECT cohort, *Ann Rheum Dis*, 2018, 77 : 128-132.
59. Lefevre G et al., Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis, *Arthritis Rheum*, 2013, 65 : 2412-2423.
60. J.G. Coghlan, C.P. Denton, E. Grunig, D. Bonderman, O. Distler, D. Khanna, et al., Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study, *Ann Rheum Dis*, 2014, 73 : 1340-1349.
61. Bissell LA et al., Primary myocardial disease in scleroderma – a comprehensive review of the literature to inform the UK Systemic Sclerosis Study Group cardiac working group, *Rheumatology*, 2016, 56 : 882-895.
62. Meier FM et al., Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database, *Ann Rheum Dis*, 2012, 71 : 1355-1360.
63. Shreiner AB et al., Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis, *J Scleroderma Relat Dis*, 2016, 1 : 247-256.

64. Penn H et al., Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes, *QJM Mon J Assoc Phys*, 2007, 100 : 485-494.
65. Bruni C et al., Kidney involvement in systemic sclerosis: from pathogenesis to treatment, *J Scleroderma Rel Dis*, 2018, 3 : 43-52.
66. Trang G et al., Corticosteroids and the risk of scleroderma renal crisis: a systematic review, *Rheumatol Int*, 2012, 32 : 645-653.
67. Bose N et al., Scleroderma renal crisis, *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 44 : 687-694.
68. Gordon SM et al., Risk Factors for Future Scleroderma Renal Crisis at Systemic Sclerosis Diagnosis., *J Rheumatol*. 2019, 46 :85–92.
69. Butler EA et al., Generation of a Core set of items to develop classification criteria for scleroderma renal crisis using consensus methodology, *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*, 2019, 71 : 964-971.
70. Bruni C et al., The clinical relevance of sexual dysfunction in systemic sclerosis, *Autoimmun Rev*, 2015, 14 : 1111-1115.
71. Subcommittee for scleroderma criteria of the American rheumatism association diagnostic and therapeutic criteria committee, Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma), *Arthritis Rheum*, 1980, 23 : 581-590.
72. LeRoy C et al., Criteria for the classification of early systemic sclerosis, *J Rheumatol*, 2001, 28 : 1573-1576.
73. Avouac J et al., Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi consensus study from EULAR scleroderma trials and research group, *Ann Rheum Dis*, 2011, 70 : 476-481.
74. Van den Hoogen F et al., 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative, *Ann Rheum Dis*, 2013, 72 : 1747-1755.

75. Saurat JH, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle JM, *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles* 6^{ème} édition, Elsevier Masson, 2017
76. Moinzadeh P et al., Impact of hallmark autoantibody reactivity on early diagnosis in scleroderma, *Clin Rev Allergy Immunol*, 2012, 43 : 249-255.
77. Affandi AJ et al., Update on biomarkers in systemic sclerosis: tools for diagnosis and treatment, *Semin Immunopathol*, 2015, 37 : 475-487.
78. Cutolo M et al., Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis, *J Rheumatol*, 2000, 27 :155–60.
79. Ingegnoli F, Ardoino I, Boracchi P, et al., Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: Data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. *Microvascular Research*. 2013;89:122-128.
80. Koenig M. et al., Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis, *Arthritis Rheum*, 2008, 58 : 3902-3912.
81. Cutolo M., Smith V. et al., Preliminary analysis of nailfold capillaroscopy in the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS): the capi-vedoss experience, *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 : 65.
82. Ingegnoli F. et al., Outcomes, rates and predictors of transition of isolated Raynaud's phenomenon: a systematic review and meta-analysis, *Swiss Med Wkly*, 2017, 147 : p. w14506
83. LeRoy EC et al., Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis, *J Rheumatol*, 1988, 15 : 202-205.
84. Cottrell TR et al., The degree of skin involvement identifies distinct lung disease outcomes and survival in systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis*, 2014, 73: 1060-1066.

85. Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y. Scleroderma overlap syndrome. *Isr Med Assoc J*, 2011, 13: 14–20.
86. Moinzadeh P et al., Disease progression in systemic sclerosis-overlap syndrome is significantly different from limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis*, 2015, 74 : 730-737.
87. Moinzadeh P et al., Whole blood gene expression profiling distinguishes systemic sclerosis-overlap syndromes from other subsets. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020, 34: e236-e238.
88. Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, et al., European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017, 31:1401-1424.
89. Horino T, Overlapping Syndrome of Systemic Scleroderma and Cryoglobulinemic Vasculitis. *Am J Med.*, 2019; 132 :e589-90.
90. Giuggioli D, et al., Systemic sclerosis and cryoglobulinemia: our experience with overlapping syndrome of scleroderma and severe cryoglobulinemic vasculitis and review of the literature, *Autoimmun Rev.*, 2013, 12 : 1058-1063.
91. Quéméneur T et al., Systemic vasculitis during the course of systemic sclerosis: report of 12 cases and review of the literature, *Medicine*. 2013, 92 : 1-9.
92. Ferri C, Mixed cryoglobulinemia, *Orphanet J Rare Dis.*, 2008, 3 :25
93. Rubio-Rivas M et al., Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis, *Semin Arthritis Rheum*, 2014, 44 : 208-219.
94. Nikpour M, Baron M, Mortality in systemic sclerosis: lessons learned from population-based and observational cohort studies, *Curr Opin Rheumatol*, 2014, 26 : 131-137.
95. Avouac J et al., Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study, *Ann Rheum Dis*, 2016, 75:103–9.

96. Mihai C et al., Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis*, 2016, 75:681–6.
97. Sobanski V. et al., Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis: new data from a French cohort and a systematic review and meta-analysis, *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66 : 407-417.
98. Igusa T et al., Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer, *Ann Rheum Dis*, 2018, 77 : 1179-1186.
99. Lazzaroni MG et al., Malignancies in patients with anti-RNA polymerase III antibodies and systemic sclerosis: analysis of the EULAR scleroderma trials and research cohort and possible recommendations for screening, *J Rheumatol*, 2017, 44 : 639-647.
100. Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, et al., Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: A comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2001, 30:332-346.
101. Kawald A et al., Low versus high-dose iloprost therapy over 21 days in patients with secondary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis : a randomized, open, single-center study. *J Rheumatol*, 2008, 35 :1830-1837.
102. Hachulla E et al. SEDUCE study group. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis : the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75:1009-1015.
103. Moinzadeh P et al., Combination therapy with an endothelin-1 receptor antagonist (bosentan) and a phosphodiesterase V inhibitor (sildenafil) for the management of severe digital ulceration skin systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2011, 65: e102-104.
104. Matucci-Cerinic M et al., Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis : results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Ann Rheum Dis* 2011, 70 : 32-38.

105. Korn JH et al. Digital ulcers in systemic sclerosis : prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004, 50 :3985-3993.
106. Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, Jimenez SA. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol* 2012, 39 :1241-1247.
107. Elhai M et al., Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study *Ann Rheum Dis*, 2019, 78: 979-98
108. Nadashkevich O et al., A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*, 2006, 25 :205-212
109. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, TolosaVilella C et al., Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2011, 30 :1393-1398.
110. Derk CT et al., A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48 : 1595-1599.
111. Henes J et al., Autologous stem cell transplantation for progressive systemic sclerosis: a prospective non-interventional study from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Disease Working Party. *Haematologica*. 2020, 105
112. Pradère P., Tudorache I., Magnusson J. et al. Lung transplantation for scleroderma lung disease: an international, multicenter, observational cohort study *J Heart Lung Transplant*, 2018; 37 : 903-911.
113. Bissell LA, et al., Consensus best practice pathway of the UK systemic sclerosis study group: management of cardiac disease in systemic sclerosis, *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56 : 912-921.

114. Fernández Morales A, et al., Cardiac tamponade and severe pericardial effusion in systemic sclerosis: report of nine patients and review of the literature, *Int J Rheum Dis*, 2017, 20 :1582-1592.
115. Blagojevic J, et al., Is there today a place for corticosteroids in the treatment of scleroderma? *Autoimmun Rev.*, 2019, 18 :102403.
116. Trang G et al., Corticosteroids and the risk of scleroderma renal crisis: a systematic review, *Rheumatol Int*, 2012, 32 : 645-653.
117. Penn H. et al., Targeting the endothelin axis in scleroderma renal crisis: rationale and feasibility, *QJM*, 2013, 106 : 839-848.
118. Daumas A et al., Fat Grafting for Treatment of Facial Scleroderma, *Clinics in Plastic Surgery*, 2020, 47 : 155 – 163.
119. Gheisari M et al., Autologous Fat Grafting in the Treatment of Facial Scleroderma, *Dermatology Research and Practice*. 2018
120. Albilal JB et al., Small mouth...big problems? A review of scleroderma and its oral health implications, *Journal of the Canadian Dental Association*, 2007, 73 : 831–836.
121. Comstedt LR et al., Improvement of microstomia in scleroderma after intense pulsed light: A case series of four patients, *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 2012, 14 : 102–106.
122. Bennani I et al., Improvement of Microstomia in Scleroderma after Carbon Dioxide Laser Treatment, *Case Reports in Dermatology*, 2016. 8: 142–150.
123. Del Rosso A et al., In systemic sclerosis, anxiety and depression assessed by hospital anxiety depression scale are independently associated with disability and psychological factors, *BioMed Res Int*, 2013, 2013 : 507493-8
124. Van den Hombergh WMT et al., Hit hard and early: analysing the effects of high-dose methylprednisolone on nailfold capillary changes and biomarkers in very early systemic sclerosis: study protocol for a 12-week randomised controlled trial, *Trials.*, 2018, 19 : 449

125. Bruni C. et al., Vascular leaking, a pivotal and early Pathogenetic event in systemic sclerosis: should the door be closed?, *Front Immunol*, 2018, 9 : 2045
126. Bournia VK et al., Update on assessment and management of primary cardiac involvement in systemic sclerosis, *J Scleroderma Relat Disord*, 2018, 3 : 53-65.
127. Pingitore A. et al., Early detection of myocardial and pulmonary oedema with MRI in an asymptomatic systemic sclerosis patient: successful recovery with pulse steroid, *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52 : 1920-1921.
128. Knobler R et al., European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017; 31 : 1401-1424.
129. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*, 2011; 64: 217–228.
130. Rencic A, Goyal S, Mofid M et al., Bullous lesions in scleroderma. *Int J Dermatol*, 2002 ; 41: 335-339.
131. Condie D et al., Comparison of outcomes in adults with pediatric-onset morphea and those with adult-onset morphea: a cross-sectional study from the morphea in adults and children cohort, *Arthritis Rheumatol*, 2014; 66 : 3496-3504.
132. Kister I, Inglese M, Laxer RM, Herbert J., Neurologic manifestations of localized scleroderma : a case report and literature review, *Neurology*, 2008 ; 71:1538-1545.
133. Zannin ME, Martini G, Athreya BH et al., Ocular involvement in children with localised scleroderma : a multi-centre study, *Br Jophthalmol*, 2007 ; 91:1311-1314.
134. Xie Y, Zhang X, Wakasugi S et al., Immunohistochemical characterization of the cellular infiltrate in localized scleroderma., *Int J Dermatol* , 2008 ; 47:438-442.
135. Lutz V, Franc ès C, Bessis D, et al., High Frequency of Genital Lichen Sclerosus in a Prospective Series of 76 Patients With Morphea: Toward a Better

- Understanding of the Spectrum of Morphea, *Archives of Dermatology*, 2012 ;148:24-28.
136. Onajin O et al., Clinicopathologic and immunophenotypic features of eosinophilic fasciitis and morphea profunda: a comparative study of 27 cases, *J Am Acad Dermatol*, 2018; 78:121-128.
 137. Mertens JS et al., Morphea and eosinophilic fasciitis: an update, *Am J Clin Dermatol*. 2017; 18:491-512.
 138. Watanabe Y, Yamamoto M, Yamamoto T. A case of eosinophilic fasciitis and generalized morphea overlap. *Dermatology online journal*. 2020;26.
 139. Khatri S, Torok KS, Mirizio E, Liu C, Astakhova K. Autoantibodies in Morphea: An Update. *Frontiers in immunology*. 2019;10:1487.
 140. Dharamsi JW et al. Morphea in adults and children cohort III: nested case-control study—the clinical significance of autoantibodies in morphea. *JAMA Dermatol.*, 2013, 149:1159–65.
 141. Kurzinski KL, Zigler CK, Torok KS. Prediction of disease relapse in a cohort of paediatric patients with localized scleroderma. *Br J Dermatol*. 2019, 180:1183–9
 142. Abbas LF, O'Brien JC, Goldman S, et al., A cross-sectional comparison of magnetic resonance imaging findings and clinical assessment in patients with morphea. *JAMA Dermatol*, 2020.
 143. Eutsler EP, Horton DB, Epelman M, Finkel T, Averill LW. Musculoskeletal MRI findings of juvenile localized scleroderma. *Pediatr Radiol*. 2017; 47:442-449.
 144. Badea I et al., Pathogenesis and therapeutic approaches for improved topical treatment in localized scleroderma and systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2009, 48:213–21.
 145. Osmola-Mankowska A et al., The role of dendritic cells and regulatory T cells in the pathogenesis of morphea. *Cent Eur J Immunol.* , 2015, 40:103

146. Chouri E, Servaas NH, Bekker CPI et al., Serum microRNA screening and functional studies reveal miR-483-5p as a potential driver of fibrosis in systemic sclerosis, *J Autoimmun*, 2018; 89: 162-70.
147. Lee JS, Park HS, Yoon HS, Chung JH, Cho S. CD34 stromal expression is inversely proportional to smooth muscle actin expression and extent of morphea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32:2208-2216.
148. Jacobe H et al., Major histocompatibility complex class I and class II alleles may confer susceptibility to or protection against morphea: findings from the Morphea in Adults and Children cohort. *Arthritis Rheumatol.*, 2014, 66:3170–7
149. Torok KS et al., Peripheral blood cytokine and chemokine profiles in juvenile localized scleroderma: T-helper cell-associated cytokine profiles. *Semin Arthritis Rheum.*, 2015, 45:284–93.
150. O'Brien JC et al., Transcriptional and cytokine profiles identify CXCL9 as a biomarker of disease activity in morphea. *J Invest Dermatol.*, 2017, 137:1663–70
151. Leitenberger JJ et al., Morphea subtypes are distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases, *Arch Dermatol*, 2009, 145 : 545-550.
152. Lakjiri S et al., Association fasciite avec éosinophilie, morphées et vitiligo. *Annales de dermatologie et de venereologie*. 2014;141:598-602.
153. Kreuter A, Kryvosheyeva Y, Terras S et al., Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 238–241.
154. Spalek M et al., Radiation-induced morphea - a literature review, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29 : 197-202.
155. Doutre MS, Fabre F, Jegou MH, et al., Morphées du sein radio-induites : 7 observations., *La revue de médecine interne*. 2019, 40: A150

156. Lee EY, Glassman SJ. Deep morphea induced by interferon- β 1b injection. *JAAD Case Reports*. 2016;2:236-238.
157. Essid D et al., La morphée juvénile : une réaction cutanée post-injection rare. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2018;145:S194-S194.
158. Peroni A et al., Drug-induced morphea: report of a case induced by balicatib and review of the literature, *J Am Acad Dermatol*, 2008, 59 : 125-129.
159. Steuer AB, Peterson E, Lo Sicco K, Franks AG., Morphea in a patient undergoing treatment with ustekinumab. *JAAD Case Reports*. 2019, 5:590-592.
160. Herrscher H, Tomasic G, Castro Gordon A., Generalised morphea induced by pembrolizumab. *European Journal of Cancer*. 2019, 116:178-181.
161. Eisendle K, Grabner T, Zelger B. Morphoea : a manifestation of infection with *Borrelia* species ? *Br J Dermatol* 2007 ; 157:1189-1198.
162. Goodlad JR et al. Morphea and *Borrelia burgdorferi* : results from the Scottish Highlands in the context of the world literature. *J Clin Pathol : Mol Pathol*, 2002 ; 55:374-378.
163. Takahashi M et al., Epithelial–mesenchymal transition of the eccrine glands is involved in skin fibrosis in morphea, *J Dermatol*, 2013, 40 : 720-725.
164. Boozalis E, Shah AA, Wigley F, Kang S, Kwatra SG., Morphea and systemic sclerosis are associated with an increased risk for melanoma and nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol.*, 2019; 80 :1449-51.
165. Kamal Benslimane I, Baline K, Hali F, Marnissi F, Chiheb S. Une morphée généralisée prurigineuse révélant un adénocarcinome prostatique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2019;146:A228-A228.
166. Kroft EB, Berkhof NJ, van de Kerkhof PC et al. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases : a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2008 ; 59:1017-1030.

167. Kreuter A. et al, A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma, *J Am Acad Dermatol*, 2006, 54 :440-447.
168. Zulian F, Martini G, Vallongo C, et al. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63:1998-2006.
169. Weibel L et al. Prospective evaluation of treatment response and disease reversibility of paediatric localized scleroderma (morphoea) to steroids and methotrexate using multi-modal imaging. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34:1609-1616.
170. O'Brien JC, Nymeyer H, Green A, Jacobe HT. Changes in disease activity and damage over time in patients with morphea. *JAMA Dermatol*. Published online April 1, 2020.
171. Arthur M et al. Evaluation of the Effectiveness and Tolerability of Mycophenolate Mofetil and Mycophenolic Acid for the Treatment of Morphea. *JAMA Dermatol*. 2020;156 :521–528.
172. Cruz-Diaz CN, Haemel AK. At the Leading Edge in Morphea-New Insights Into Disease Course and Management Options. *JAMA dermatology*. 2020;156:495.
173. Traboulsi D et al., Morphea associated with primary biliary cirrhosis and Waldenstrom macroglobulinemia: response to rituximab. *JAAD Case Rep.*, 2018, 4:784–7.
174. Adeeb F et al., Early- and late-stage morphea subtypes with deep tissue involvement is treatable with Abatacept (Orencia). *Semin Arthritis Rheum.* ,2017, 46:775–81.
175. Fage SW, Arvesen KB, Olesen AB. Abatacept improves skin-score and reduces lesions in patients with localized scleroderma: a case series. *Acta Derm Venereol.* ,2018, 98:465–6.

176. Roux J et al., Efficacité partielle du sirolimus dans un cas de morphee profonde pansclérotique avec fasciite. *Annales de dermatologie et de venerologie*. 2015;142:S644-S644.
177. Frumholtz L et al, Treatment of Generalized Deep Morphea With Everolimus. *JAMA Dermatology*. 2016;152:1170-1172.
178. Pileri A et al, Generalized morphea successfully treated with extracorporeal photochemotherapy, ECP, 2014.
179. Coelho-Macias V et al., Imatinib: a novel treatment approach for generalized morphea. *International Journal of Dermatology*. 2014;53:1299-1302.
180. Using hyaluronic acid filler to improve facial morphea and enhance resident training. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;79:AB309-AB309.
181. Fiche d'information « Transfert de greffe autologue ou lipostructure » Société Française de Chirurgie Plastique et Reconstructrice, 2016
182. Tonnard P, Verpaele A, Peeters G, Hamdi M, Cornelissen M, Declercq H. , Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plast Reconstr Surg*. 2013 Oct;132:1017-26.
183. Ayoub R, Saba SC. Treatment of Linear Scleroderma "En coup de Sabre" with Single-Stage Autologous Fat Grafting: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of cosmetic dermatology*. 2020.
184. Daumas A et al., Fat Grafting for Treatment of Facial Scleroderma, *Clinics in Plastic Surgery*, 2020, 47 : 155 – 163.
185. Gheisari M et al., Autologous Fat Grafting in the Treatment of Facial Scleroderma Vol. 2018, *Dermatology Research and Practice*. Hindawi; 2018, p. e6568016.
186. Allam M, Ghazzi M. Scleromyxedema: a case report and review of the literature. *Case Rep Dermatol*. 2013;5(2):168-175.

187. Brunet-Possenti F, Hermine O, Marinho E, Crickx B, Descamps V. Combination of intravenous immunoglobulins and lenalidomide in the treatment of scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(2):319-320.
188. Beers WH, Ince A, Moore TL. Scleredema adultorum of Buschke: a case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35(6):355-359.
189. Dziadzio M, Anastassiades CP, Hawkins PN, et al. From scleredema to AL amyloidosis: disease progression or coincidence? Review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2006;25(1):3-15.
190. Barete S, Mouawad R, Choquet S, et al. Skin manifestations and vascular endothelial growth factor levels in POEMS syndrome: impact of autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Arch Dermatol*. 2010;146(6):615-623.
191. Ji ZF, Zhang DY, Weng SQ, Shen XZ, Liu HY, Dong L. POEMS Syndrome: A Report of 14 Cases and Review of the Literature. *ISRN Gastroenterol*. 2012;2012:584287.
192. Lipsker D, Rondeau M, Massard G, Grosshans E. The AESOP (adenopathy and extensive skin patch overlying a plasmacytoma) syndrome: report of 4 cases of a new syndrome revealing POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, and skin changes) syndrome at a curable stage. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(1):51-59
193. Schaffer JV, McNiff JM, Seropian S, Cooper DL, Bologna JL. Lichen sclerosus and eosinophilic fasciitis as manifestations of chronic graft-versus-host disease: expanding the sclerodermoid spectrum. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):591-601.
194. Hausteil UF, Haupt B. Drug-induced scleroderma and sclerodermiform conditions. *Clin Dermatol*. 1998;16(3):353-366.
195. Francès C, Senet P, Lipsker D. Fibrose systémique néphrogénique [Nephrogenic systemic fibrosis]. *Rev Med Interne*. 2011;32(6):358-362.

196. Bernstein EJ, Schmidt-Lauber C, Kay J. Nephrogenic systemic fibrosis: a systemic fibrosing disease resulting from gadolinium exposure. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(4):489-503.
197. Sieber MA, Lengsfeld P, Walter J, et al. Gadolinium-based contrast agents and their potential role in the pathogenesis of nephrogenic systemic fibrosis: the role of excess ligand. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(5):955-962.
198. Auffranc JC, Berbis et al. Sclerodermiform and poikilodermal syndrome observed during treatment with carbidopa and 5-hydroxytryptophan, *Ann Dermatol Venereol*. 1985;112 :691-692
199. Bruce AJ, Bennett DD, Lohse CM, Rooke TW, Davis MD. Lipodermatosclerosis: review of cases evaluated at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(2):187-192.
200. Bell HK, Poston GJ, Vora J, Wilson NJ. Cutaneous manifestations of the malignant carcinoid syndrome. *Br J Dermatol*. 2005;152(1):71-75.
201. Thomas CL, Badminton MN, Rendall JR, Anstey AV. Sclerodermatous changes of face, neck and scalp associated with familial porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(4):422-424.
202. Jurado SA, Alvin GK, Selim MA, et al. Fibroblastic rheumatism: a report of 4 cases with potential therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(6):959-965.
203. Jansen T, Romiti R. Progeria infantum (Hutchinson-Gilford syndrome) associated with scleroderma-like lesions and acro-osteolysis: a case report and brief review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2000;17(4):282-285.
204. Michot C, Girard C, Guillot B, Bessis D. Scléroatrophie d'Huriez [Huriez syndrome]. *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132(8-9 Pt 1):727
205. Molho-Pessach V, Agha Z, Amar S, et al. The H syndrome: a genodermatosis characterized by indurated, hyperpigmented, and hypertrichotic skin with systemic manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(1):79-85

206. Vinker S, Dgani R, Lifschitz-Mercer B, Sthoeger ZM, Green L. Palmar fasciitis and polyarthritis associated with ovarian carcinoma in a young patient. A case report and review of the literature. Clin Rheumatol. 1996;15(5):495-497.

ANNEXES

Annexe 1 : supports de e-learning

A- Introduction

Introduction

Définitions

La **sclérose cutanée** est une **induration et perte de souplesse de la peau** correspondant histologiquement à une accumulation de collagène (**fibrose**)

La maladie la plus connue caractérisée par une sclérose cutanée est la **sclérodemie systémique** mais il en existe d'autres regroupées sous le terme de « **syndromes sclérodermiformes** »

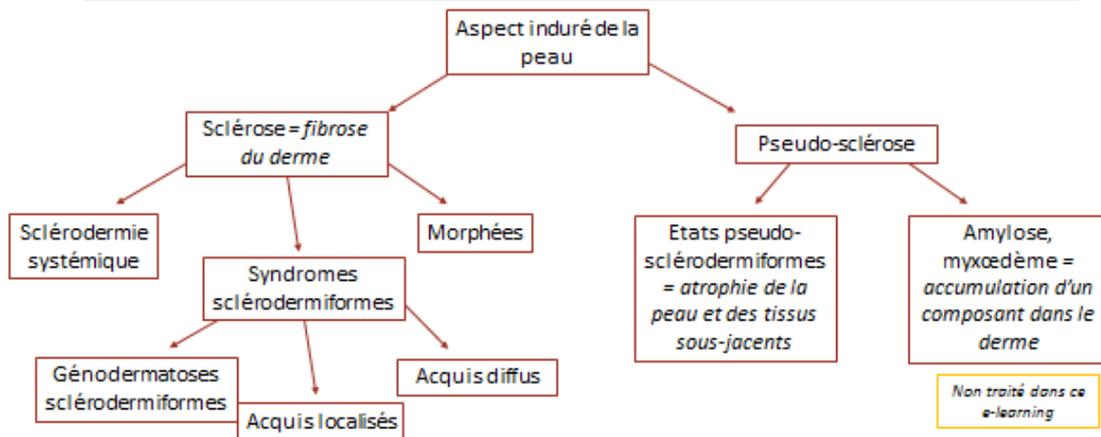
Ces « syndromes » doivent être évoqués en l'absence de mégacapillaires à la capillaroscopie et d'anomalies immunologiques

L'aspect induré de la peau n'est **pas toujours secondaire à une fibrose**. Cette induration est alors nommée **pseudo-sclérose**

Elle peut être en rapport avec :

- une atrophie de la peau et des tissus sous-jacents : **états pseudo-sclérodermiformes**
- l'accumulation d'un composant amorphe dans le derme : **amylose, myxœdème hypothyroïdien**

Définitions



B- Sclérodémie systémique

Sclérodémie systémique (ScS)

EPIDEMIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS DE SUSCEPTIBILITE

Plan

- A. Epidémiologie
- B. Physiopathologie
- C. Facteurs de susceptibilité

A- Epidémiologie

Incidence & Prévalence

Incidence : entre 8 et 56 cas/million d'habitants/an (sur la base de plusieurs études entre 2010 et 2019)

Prévalence : entre 132 et 228 cas/million d'habitants en France
soit environ 6 000 - 9 000 patients en France

Variable selon les études car maladie rare (prévalence faible)

Sexe et âge

Prédominance féminine : de 3 à 8 femmes pour 1 homme

Pic de fréquence d'âge au diagnostic : 45 - 65 ans

Chez l'enfant :

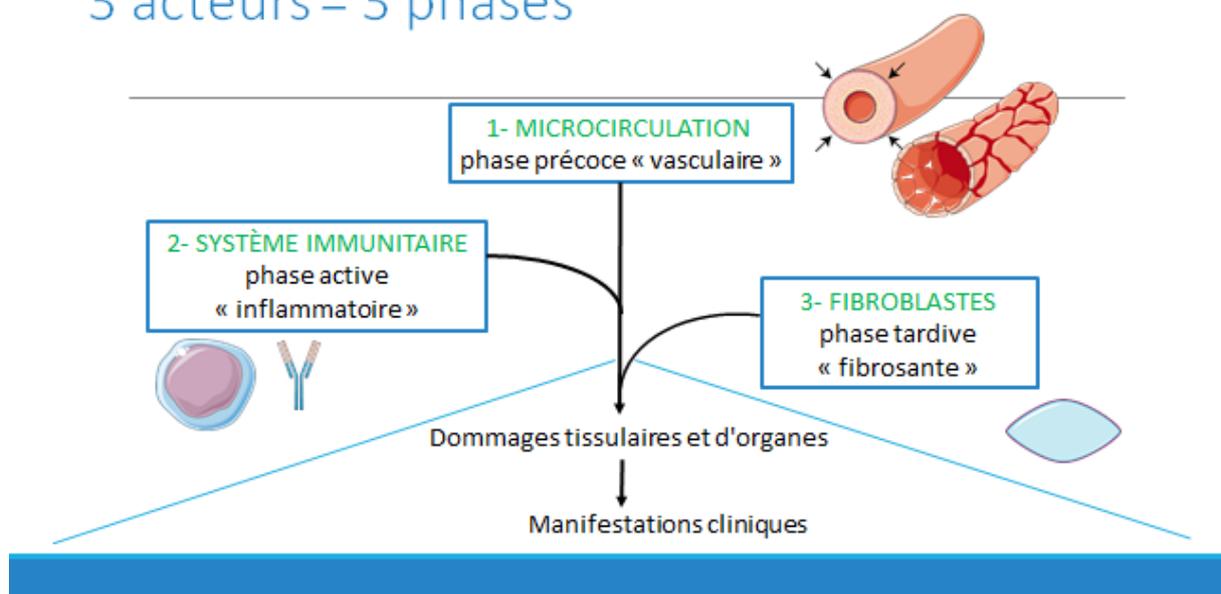
Extrêmement rare : représentent moins de 5% de l'ensemble des sclérodermies systémiques (1,5% avant l'âge de 10 ans)

Syndrome de chevauchement ScS-dermatomyosite plus fréquent que chez l'adulte

Meilleur pronostic que chez l'adulte et atteinte viscérale rare (digestive, pulmonaire, cardiaque si présente)

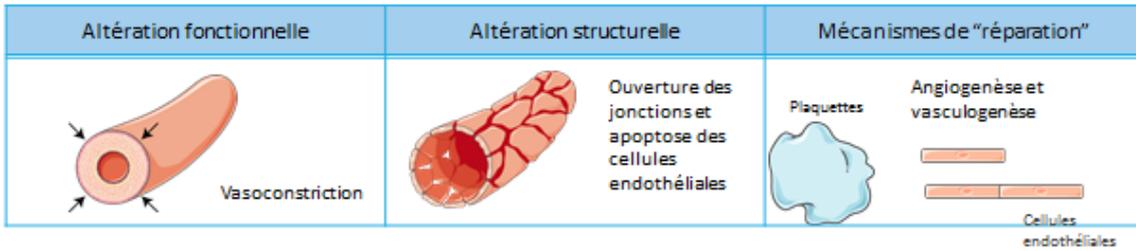
B- Physiopathologie

3 acteurs = 3 phases



1- Microcirculation – phase précoce

RAPPEL sur le réseau microcirculatoire = ensemble des capillaires, artérioles et veinules, de diamètre inférieur à 150-300 micromètres
 Les artères et les veines appartiennent au réseau macrocirculatoire et constituent des voies de transit
 Les capillaires font partie de la microcirculation et sont le siège d'échanges métaboliques entre le sang et les tissus voisins



Succession d'étapes conduisant à un processus auto-entretenu et amplificateur

1- Microcirculation – phase précoce

Altération fonctionnelle

Rappel : Endothélium = tissu métabolique actif régulant le flux sanguin, le transport de nutriments, la balance coagulation/fibrinolyse et la migration des cellules sanguines

Balance équilibrée entre production de vasodilatateurs et vasoconstricteurs



VASODILATEURS
NO
Prostacycline
CGRP
Sérotonine

VASOCONSTRICTEURS
Endothéline-1
PAF
Thromboxane

Chez patients atteints de ScS > dysfonction primitive de l'endothélium

Déséquilibre de cette balance → vasospasme



VASODILATEURS
NO
Prostacycline
CGRP
Sérotonine

VASOCONSTRICTEURS
Endothéline-1
PAF
Thromboxane

CGRP : Calcitonin gene related peptide
PAF : Platelet activating factor

→ ACCES REPETES DE VASOCONSTRICTION

1- Microcirculation – phase précoce

Altération fonctionnelle

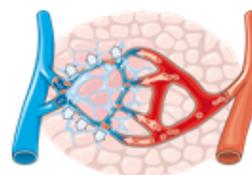
Altération structurelle

Les accès répétés de vasoconstriction sont toxiques pour la barrière endothéliale entraînant :

- o une ouverture des jonctions endothéliales
- o l'apoptose des cellules endothéliales



Endothélium : ouverture des jonctions + apoptose



Perméabilité des vaisseaux : oedème + microhémorragies tissulaires

CECI ENTRAINE UNE AUGMENTATION DE LA PERMÉABILITÉ DES MICROVAISSEAUX RESPONSABLE D'ŒDÈMES ET MICROHÉMORRAGIES

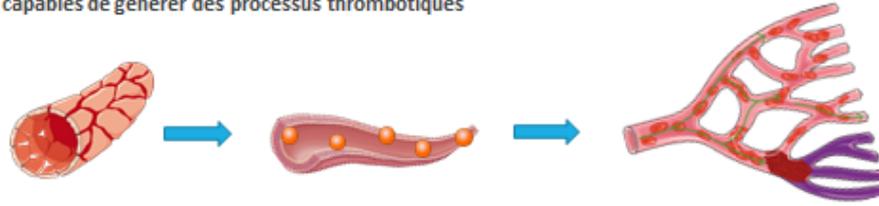
Le stress induit par cette altération structurelle dévie les voies métaboliques vers la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS)

1- Microcirculation – phase précoce

Altération fonctionnelle

Altération structurelle

Des microparticules dérivées des cellules endothéliales lésées sont libérées dans la circulation sanguine
Ces particules sont riches en facteur tissulaire (facteur VII) et PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor-1), les rendant capables de générer des processus thrombotiques



LES MICROPARTICULES DERIVEES DES CELLULES ENDOTHELIALES LESEES PARTICIPENT A L'EXTENSION ET A L'AMPLIFICATION DU PHENOMENE ISCHEMIQUE PAR PROCESSUS THROMBOTIQUE DE PROCHE EN PROCHE

Scott MJ, Osher S, Hinahiff M, et al. A101 HOST DEFENSE, LUNG INJURY, AND FIBROSIS: INNATE MECHANISMS: Circulating Thrombogenic Endothelial Cell-Derived Microparticles Are Present in Patients With Systemic Sclerosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;193:1.

1- Microcirculation – phase précoce

Altération fonctionnelle

Altération structurelle

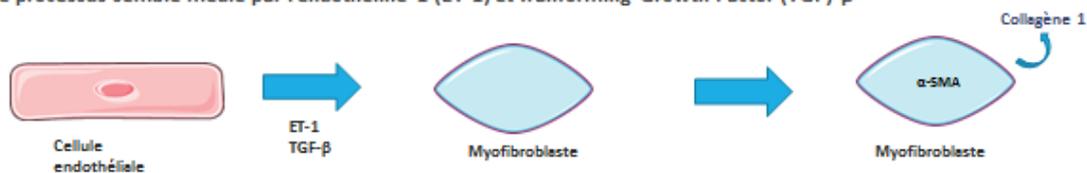
Concept de l'endothelial to mesenchymal cell transition (endo-MT) dans la Sclérodémie

Rappel de la trans-différenciation : perte pour une cellule de la capacité à exprimer ses marqueurs phénotypiques et donc sa morphologie

Les cellules endothéliales lésées expriment des molécules habituellement produites par les cellules mésenchymateuses (myofibroblastes) : actine muscle lisse α (α -SMA) et collagène de type 1

Ceci modifie l'architecture microvasculaire \rightarrow les cellules endothéliales se transforment progressivement en myofibroblastes et ont alors une action profibrotique

Le processus semble médié par l'endothéline 1 (ET-1) et Transforming Growth Factor (TGF)- β



PA, Mendoza, S, Piers-Velazquez, J.L, Farber, C, Reghal-Bostwick, S.A, Jimenez, Endothelial cells expressing endothelial and mesenchymal cell gene products in Systemic Sclerosis-associated interstitial lung disease lung tissues, *Arthritis. Rheumatol*, 2016, 68 : 210-217

1- Microcirculation – phase précoce

Altération fonctionnelle

Altération structurelle

Mécanismes de "réparation"

Rappel :

Face à l'altération structurelle de l'endothélium et l'hypoxie induite, 2 mécanismes de réparation entrent en jeu :

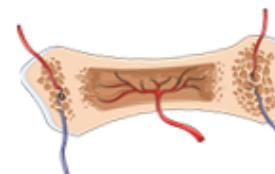
Angiogénèse

Réparation locale de l'endothélium pré-existant, à partir des cellules résidentes



Vasculogénèse

Production de néovaisseaux à partir de progéniteurs endothéliaux issus principalement de la moelle osseuse



Del Papa N, Pignaturo F. The Role of Endothelial Progenitors in the Repair of Vascular Damage in Systemic Sclerosis. *Frontiers in immunology*. 2018;9.

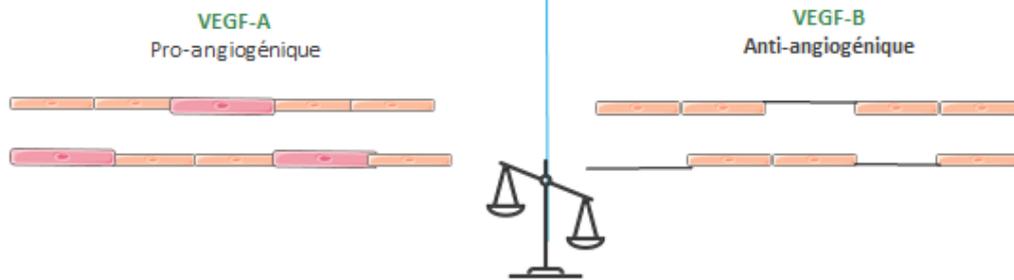
1- Microcirculation – phase précoce

Altération fonctionnelle

Altération structurelle

Mécanismes de "réparation"

Angiogenèse : production accrue par les cellules endothéliales lésées de 2 isoformes de VEGF



Dans la ScS : VEGF-B EST SUREXPRIME DANS LES CELLULES ENDOTHÉLIALES, LES FIBROBLASTES ET LES CELLULES INFLAMMATOIRES MONONUCLÉÉS PÉRIVASCULAIRES = EFFET ANTI-ANGIOGÉNIQUE PRÉDOMINANT

M. Cutolo, S. Soldano, V. Smith, Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights, Expert Rev Clin Immunol, 2019, 15, 733-764

1- Microcirculation – phase précoce

Altération fonctionnelle

Altération structurelle

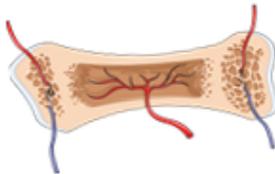
Mécanismes de "réparation"

Vasculogénèse : production de néovaisseaux à partir de progéniteurs de la moelle osseuse

Les cellules progénitrices endothéliales dérivent d'une unique cellule souche multipotente présente dans la moelle osseuse, passant par différents stades de maturation

Dans la ScS, plusieurs hypothèses avancées

- 1/ défaut de mobilisation des progéniteurs endothéliaux en réponse à l'agression vasculaire liée à la maladie
- 2/ défaut de différenciation de ces progéniteurs endothéliaux, altération fonctionnelle



UN DEFAUT A LA FOIS DANS L'ANGIOGENESE ET DANS LA VASULOGENESE ENTRETIENT LE PROCESSUS PAR NON-RÉPARATION DE L'ENDOTHÉLIUM

Del Papa N, Pignataro F. The Role of Endothelial Progenitors in the Repair of Vascular Damage in Systemic Sclerosis. Frontiers in Immunology. 2018;9.

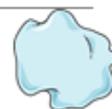
1- Microcirculation – phase précoce

Altération fonctionnelle

Altération structurelle

Mécanismes de "réparation"

Et les plaquettes ?



L'activation et l'agrégation plaquettaire est déclenchée par la brèche endothéliale et induit:

- Relargage de thromboxane (vasoconstricteur)
- Taux plus élevés dans le surnageant des plaquettes de patients atteints de ScS d'endothéline-1 (vasoconstricteur) et VEGF-B (anti-angiogénique)
- Taux moins élevés en sérotonine (vasodilatateur)

→ LES PLAQUETTES PARTICIPENT A L'ENTRETIEN DU PROCESSUS D'ALTERATION A LA FOIS FONCTIONNELLE ET STRUCTURELLE

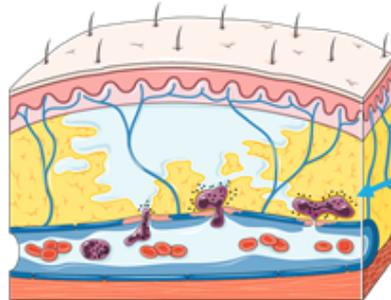
Hirigoyen D, Burgos PI, Mezzano V, et al. Inhibition of angiogenesis by platelets in systemic sclerosis patients. Arthritis research & therapy. 2013;17:332.

2- Inflammation – phase active

Adhésion

Les cellules endothéliales lésées expriment des molécules d'adhésion (VCAM1, ICAM, E-Selectin) à leur surface

→ cela entraîne un recrutement de cellules inflammatoires précurseurs provenant de la circulation (« homing ») qui migrent à travers l'endothélium



Recrutement de cellules inflammatoires circulantes grâce aux molécules d'adhésion exprimées par les cellules endothéliales lésées

2- Inflammation – phase active

Adhésion

Lymphocytes T

- o Les cellules inflammatoires recrutées comportent des lymphocytes T auxiliaires, plutôt CD4+ dans la peau et des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ dans le poumon
- o Les lymphocytes T CD4 sont plutôt Helper de type 2 (Th2)
- o Il semblerait que :
 - des lymphocytes T régulateurs circulants pourraient se transformer en lymphocytes T Th17 effecteurs producteurs de cytokines inflammatoires
 - des lymphocytes T régulateurs résidents de la peau pourraient se transformer en lymphocytes T Th2 effecteurs producteurs de cytokines pro-fibrotiques

→ LA RÉPONSE LYMPHOCYTAIRE EST DONC ESSENTIELLEMENT DE TYPE CD4 TH2 DANS LA PEAU, CARACTÉRISÉE PAR LA PRODUCTION DE IL-4 ET IL-13

Siobodin G, Rimar D. Regulatory T cells in systemic sclerosis: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol. 2017;32:194–20

2- Inflammation – phase active

Adhésion

Lymphocytes T

Lymphocytes B

Il y a également un recrutement de lymphocytes B CD20+

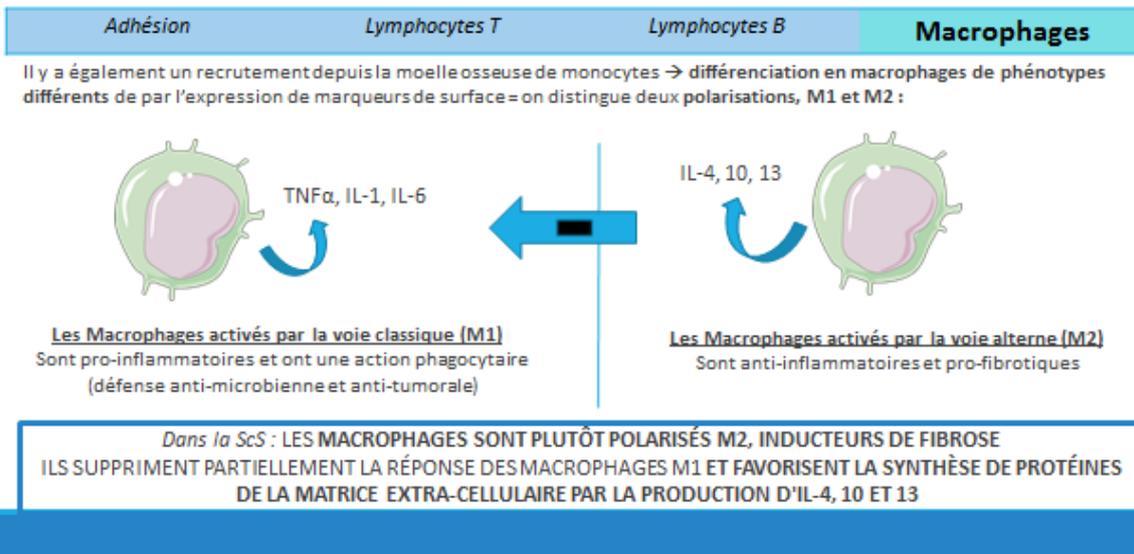
Les lymphocytes B circulants chez les patients atteints de ScS sont plutôt de type naïfs et moins souvent de type mémoire

- o Les LB sont impliqués dans la physiopathologie de la Sclérodémie par la production de IL-6 et TGF- β
- o Ils produisent des auto-anticorps ciblant une multitude de cibles nucléaires, cytoplasmiques et extracellulaires, dont certains sont très spécifiques de la maladie (cf partie « diagnostic, classifications et maladies associées »)

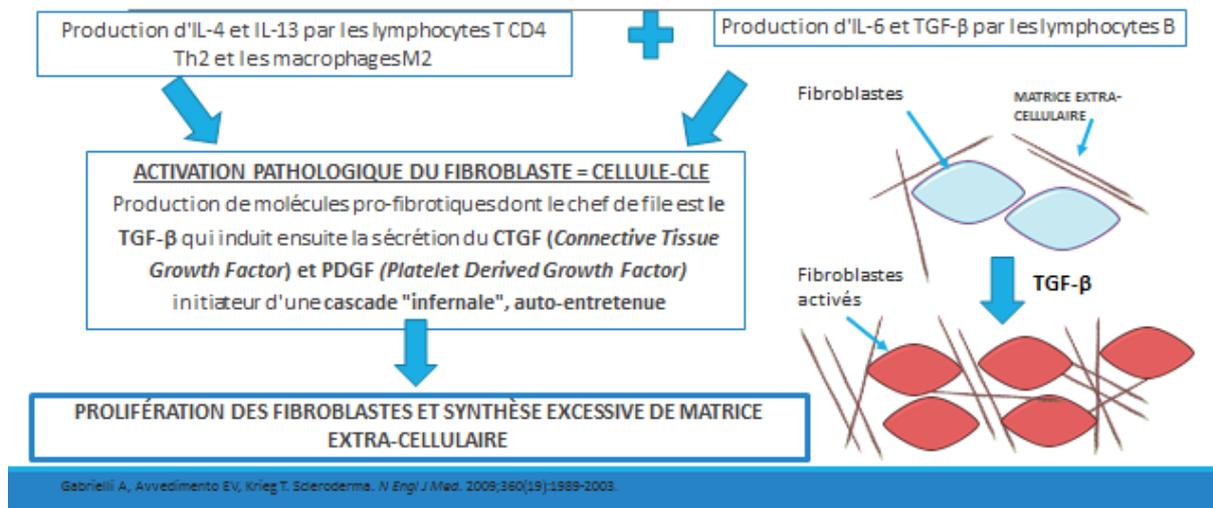


Dumoitier N, Lofek S, Mouthon L. Pathophysiology of systemic sclerosis: State of the art in 2014. La Presse Médicale. 2014;43:e267–e278.

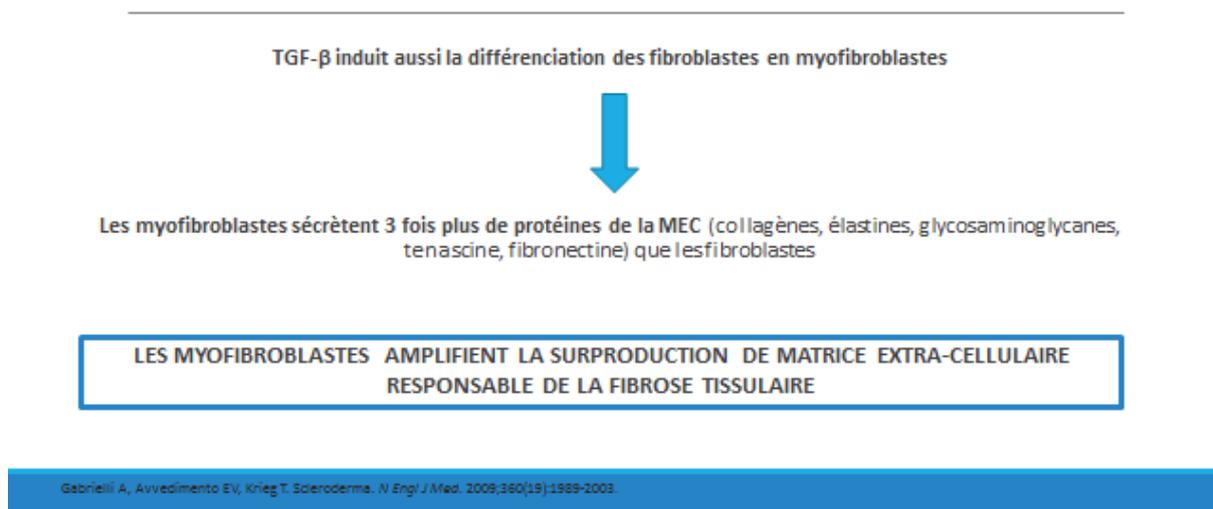
2- Inflammation – phase active



3- Fibrose – phase tardive



3- Fibrose – phase tardive



En parallèle : stress oxydatif

L'altération de l'endothélium dans la sclérodémie entraîne des phénomènes ischémiques

Le stress induit par l'ischémie est responsable d'une déviation des voies métaboliques vers la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS)

Par ailleurs, le PDGF produit en excès par les fibroblastes active la voie ERK1/2. Cette voie induit la phosphorylation de la NADPH oxidase, qui stimule la production de ROS.

L'activation de la voie ERK1/2 combinée à de hauts niveaux de ROS entraînent une non-dégradation de la protéine Ras par le protéasome. Or cette protéine, pro-oncogène favorise la prolifération cellulaire des fibroblastes → **phénomène auto-entretenu**

Les conséquences de la production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont donc :

- Un effet profibrotique par stimulation des fibroblastes et de la synthèse de MEC
- Une altération de l'ADN par action directe des ROS

LE STRESS OXYDATIF INDUIT PAR L'ISCHEMIE PARTICIPE A LA FORMATION DE LA FIBROSE

Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1989-2003.

Dumoitier N, Lofek S, Mouthon L. Pathophysiology of systemic sclerosis: State of the art in 2014. *La Presse Médicale*. 2014;43:e267-e278.

C- Facteurs de susceptibilité

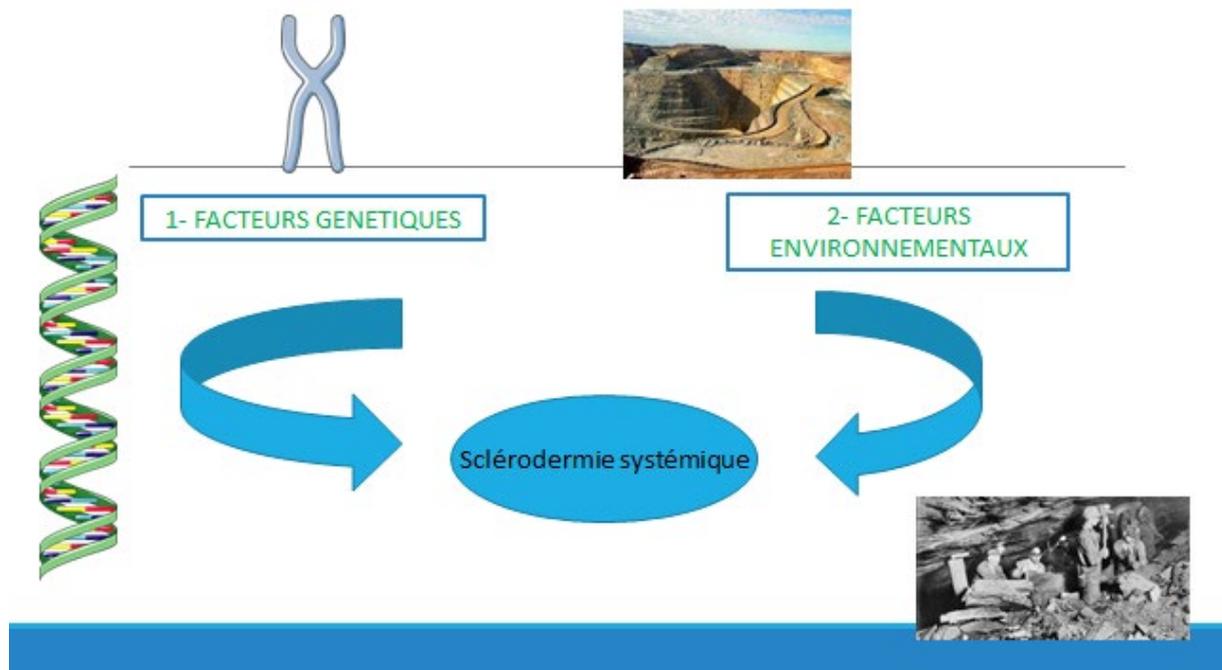
Observations : des variations selon région et/ou origine ethnique

Les patients hispaniques et afro-américains semblent présenter plus souvent une atteinte sévère (atteinte cutanée diffuse, ulcères digitaux, atteintes viscérales) que les patients caucasiens

- Incidence plus faible en Argentine qu'aux Etats-Unis; et incidence élevée en Europe et notamment en Suède → suggère un gradient Nord/Sud
- Incidence très faible à Taiwan, en Corée du Sud et au Japon → population asiatique serait épargnée
- En France : incidence plus forte en Alsace qu'en Lorraine ou Seine Saint Denis

→ suggère le rôle de facteurs d'environnement ou du type de population

Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):223-40.



1- Facteurs génétiques

- o **Prédisposition familiale** : prévalence estimée à 1,6% chez les apparentés au 1^{er} degré aux Etats-Unis contre 0,026% dans la population générale

Risque de développer une sclérodémie 13 fois plus important chez apparentés au 1^{er} degré que dans la population générale

- o « **Terrain auto-immun** » : Les patients atteints de sclérodémie ont plus fréquemment un membre de leur famille atteint d'une maladie auto-immune de type Sclérodémie ou autre maladie auto-immune

Korman SD, Criswell LA, Recent advances in the genetics of systemic sclerosis: toward biological and clinical significance, *Curr Rheumatol Rep*, 2013, 17 : 21
 Arora-Singh RK et al., Autoimmune diseases and autoantibodies in the first degree relatives of patients with systemic sclerosis, *J Autoimmun*, 2010, 33 : 32-37

1- Facteurs génétiques

Association avec de nombreux polymorphismes génétiques portant sur les gènes codant pour :

- Les acteurs vasculaires : VEGF
- L'inflammation : cytokines, récepteurs de cytokines, chemokines
- L'immunité : certains HLA de classe II HLA DQB1, DRB1 et DQA1
- Des facteurs régulateurs de l'immunité : IRF5 (*interferon regulatory factor 5*), STAT4 (*signal transducer and activator of transcription 4*), TNFAIP3, CD247

Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus, *Timothy R D J Rodstake, Nature Genetics*, 2010, 42 :426-429

2- Facteurs environnementaux

Facteurs d'origine professionnelle

A rechercher à l'interrogatoire par élaboration du curriculum labori

o Exposition à la SILICE

Rapporté pour la première fois en 1957 par Erasmus (mines d'or)

Syndrome d'Erasmus = association ScS + silicose

Mais la ScS peut être en lien avec l'exposition à la silice sans silicose associée

Risque relatif = 25 - Temps moyen d'exposition : 14-28 ans

Penser à la consultation de médecine du travail pour déclaration en MALADIE PROFESSIONNELLE (tableau 25 bis), permettant une indemnisation du patient

o Exposition aux solvants (white spirit, trichloréthylène, solvants aromatiques, solvants chlorés, cétones) par voie inhalée ou percutanée

Risque relatif = 2-3

A déclarer comme "maladie à caractère professionnel" pour un jour obtenir le statut de « maladie professionnelle »



M. Rubio-Rivas, R. Moreno, X. Corbella, Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis, Clin Rheumatol, 2017, 36 : 569-582
E. Puzenat, F. Aubin, P. Humbert, Sclérodémie systémique, EMC, Elsevier Masson, 2010

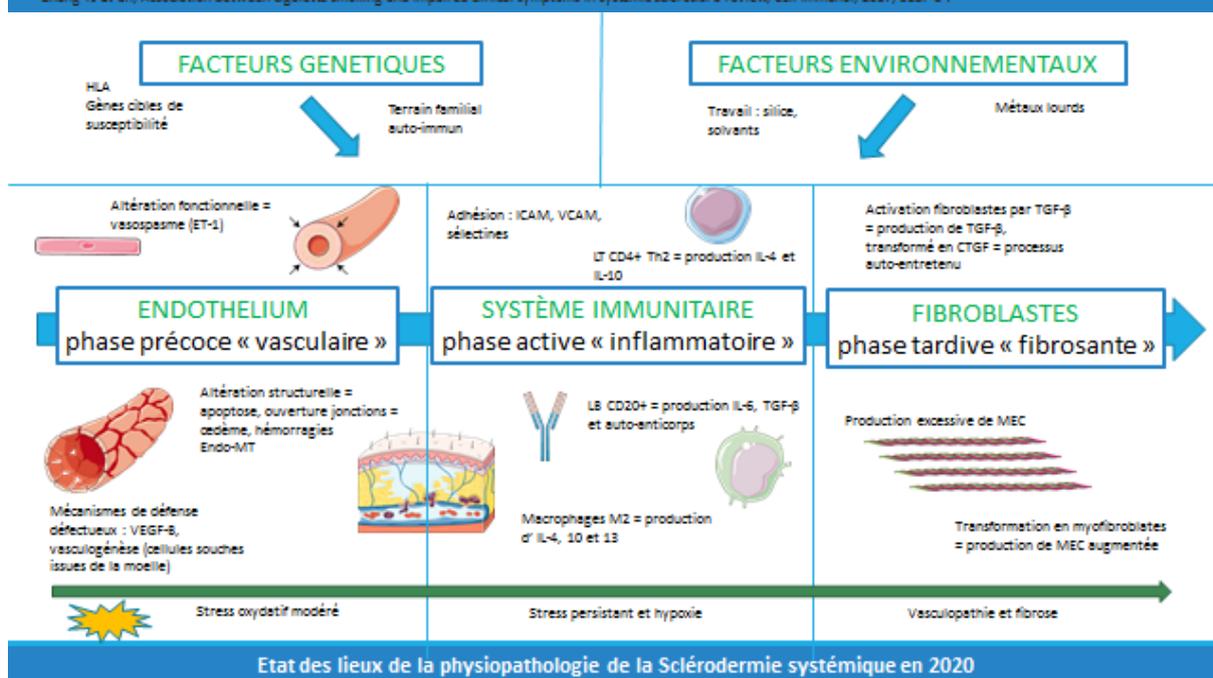
2- Facteurs environnementaux

Facteurs d'origine NON professionnelle

o Rôle suggéré de l'exposition aux métaux lourds : fumées de soudage ; taux plus élevés dans le sang d'antimoine, cadmium, plomb, mercure, molybdène, palladium, zinc

o Tabac ? : pas d'association démontrée

Mariani et al., Systemic sclerosis and exposure to heavy metals: a case control study of 100 patients and 300 controls, Autoimmun Rev, 2017, 16 : 223-230
Zhang YJ et al., Association between cigarette smoking and impaired clinical symptoms in systemic sclerosis: a review, Cell Immunol, 2017, 318: 1-7



Bibliographie incontournable

1. Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights, *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15 :753-764
2. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009; 360 :1989-2003
3. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis, *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018; 32 :223-40
4. Dumoitier N, Lofek S, Mouthon L. Pathophysiology of systemic sclerosis: State of the art in 2014. *La Presse Medicale*. 2014; 43:e267-e278
5. Timothy R D J Radstake, Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies *CD247* as a new susceptibility locus, *Nature Genetics*. 2010; 42 :426-429
6. Rubio-Rivas M, Moreno R, Corbella X., Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017; 36 : 569-582

Sclérodermie systémique (ScS)

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Plan

A- Manifestations cutané-muqueuses

1. Syndrome de Raynaud
2. Sclérose cutanée
3. Troubles trophiques
4. Télangiectasies
5. Calcinoses
6. Troubles pigmentaires
7. Atteinte orale
8. Prurit

B- Manifestations systémiques

1. Pneumopathie interstitielle diffuse
2. HTAP
3. Atteinte cardiaque
4. Atteinte digestive
5. Atteinte rénale
6. Atteinte musculo-squelettique
7. Atteinte urogénitale

A- Manifestations cutanéomuqueuses

1- Syndrome de Raynaud

Acrosyndrome vasculaire paroxystique déclenché par le froid et/ou l'humidité et/ou les émotions

Principalement localisé aux mains, bilatéral avec atteinte ou non du pouce
Peut toucher les pieds, les oreilles, le nez voire même la langue

Présent dans plus de 95% des cas et est **presque toujours le 1er signe de la maladie**

Peut être isolé pendant plusieurs années avant l'apparition des autres signes
→ intervalle plus court en cas de forme cutanée diffuse, souvent < 1 an

- Phase blanche ou syncopale : vasospasme rendant les doigts insensibles et froids – obligatoire
- Phase bleue ou asphyxique : doigts cyanosés - inconstante
- Phase rouge : hyperhémie des doigts - inconstante

Collection personnelle



2- Sclérose cutanée

La sclérose cutanée débute aux doigts et au visage → installation progressive

Evolution en 3 phases :

- **œdémateuse** : inconstante, surtout observée dans la forme diffuse
- **indurée** : épaissement cutané → plissement impossible, possibilité d'adhérence aux plans profonds
- puis **atrophique** : peau fine (disparition de l'hypoderme), atrophie des annexes (diminution de la sudation, disparition des poils, alopecie, dystrophie unguéale)

Collection Pr Barbis CHU Nord Marseille



Atteinte des mains

Doigts œdémateux, boudinés puis épaississement de la peau qui devient tendue = sclérodactylie → déformation des doigts, bloqués en semi-flexion (signe de la prière)

En cas de forme cutanée diffuse, la sclérose s'étend ensuite au décolleté, au tronc, à l'abdomen, à la racine des membres...



Collection Pr Berbis CHU Nord Marseille



Collection Pr Delaporte CHU Nord Marseille

Sclérodactylie : déformation des doigts, bloqués en semi-flexion
Signe de la prière

Collection Pr Delaporte CHU Nord Marseille



2- Sclérose cutanée : atteinte du visage

D'abord disparition des rides du front, nez fin et pincé, sclérose péri-buccale provoquant la diminution de l'ouverture buccale



Collection Pr Delaporte CHU Nord Marseille

Aspect affiné des lèvres, exagération des plis radiés péri-buccaux (bouche « en gousset de bourse »)



Collection Pr Berbis CHU Nord Marseille

2- Sclérose cutanée : atteinte du visage

La limitation d'ouverture buccale peut entraîner des **difficultés alimentaires et de mastication**

Les patients rapportent parfois des stomatodynies ou encore des douleurs temporo-mandibulaires lors de la mastication parfois associées à une dysphagie et dysgueusie

Possible atteinte des paires crâniennes : **névralgies du trijumeau**

Atteinte ophtalmologique possible

- Atrophie palpébrale
- Atteintes conjonctivales ou cornéennes par sécheresse oculaire et trouble de la microcirculation
- Troubles de pigmentation de l'iris

4- Télangiectasies

Télangiectasies arrondies, dites « en flaques »

Localisations : visage (dont le versant cutané des lèvres), mains, muqueuse buccale



Collection Pr Barbis CHU Nord Marseille

5- Calcinose sous cutanée

Collection Pr Delaporte CHU Nord Marseille
Nodules de calcinose



Nodules adhérents à la peau mais pas aux plans profonds

Localisations : mains ++, avant-bras, poignets, coudes, épaules, genoux, sur les zones traumatisées

Des calcifications sous-cutanées sont retrouvées chez 20 à 25 % des patients sclérodermiques

Elles sont parfois le siège d'une réaction inflammatoire douloureuse dont l'évolution peut se faire vers l'ulcération superficielle laissant sourdre une bouillie crayeuse

Leur mécanisme physiopathologique n'est pas connu, il n'y a pas de trouble du métabolisme phosphocalcique associé

Elles peuvent entraîner des douleurs et surtout une limitation fonctionnelle articulaire

La calcinose peut être généralisée, on parle alors de calcinose universelle

6- Troubles pigmentaires

Prévalence variant de 30 à 91%, plus forte chez les Hispaniques et les Afro-américains suggérant une association aux phénotypes foncés

Plusieurs sous-types mais 3 formes plus fréquemment décrites :

- Dépigmentation vitiligo-like ou « en confettis » (salt-and-pepper skin) : surtout sur peau noire
- **Hyperpigmentation diffuse**, accentuée dans les régions photo-exposées
- Association de zones d'**hyper** et d'**hypopigmentation**, correspondant souvent aux zones de sclérose (mais pas toujours!)

« Salt and pepper » skin

Collection Pr Barbis CHU Nord Marseille



7- Atteinte orale

Syndrome sec buccal: soit par **fibrose des glandes salivaires** (microangiopathie sclérosante) de mécanisme non auto-immun, soit authentique **syndrome de Sjogren associé**

La **fibrose des gencives et des glandes salivaires** et le défaut de vascularisation parodontale sont responsables d'une **hyposialie**

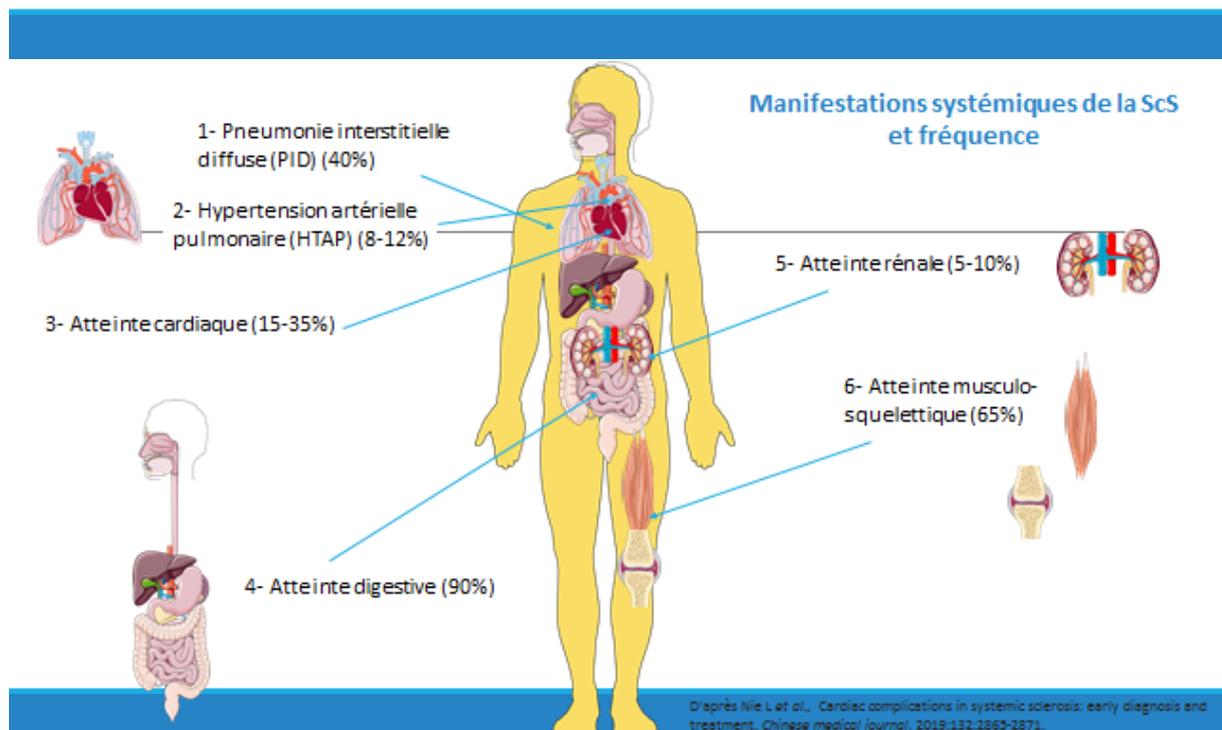
Cette hyposialie et le RGO fréquemment associé, favorisent la stagnation de bactéries cariogènes et parodonto-pathogènes → **risque de parodontite, caries et érosions dentaires**

8- Prurit

Souvent localisé en regard des zones atteintes par la sclérodermie, surtout à la phase initiale. Il est très invalidant.

Il peut être aggravé par la xérose et le stress

B- Manifestations systémiques



1- Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)

Il s'agit d'une complication :

1/ Fréquente

Prévalence variable

➤ *suivant les critères de référence*

- 75-100% selon les séries autopsiques
- 90% des patients selon anomalies sur TDM haute résolution
- 45 à 75% des patients selon anomalies aux EFR

➤ *Suivant la forme cutanée*

- 52% dans la forme cutanée diffuse
- 31-35% dans la forme cutanée limitée

2/ Précoce

25 % surviennent dans les 3 premières années

La fibrose peut être la manifestation principale voire initiale de la ScS

3/ Grave

- 16% développent une insuffisance respiratoire sévère avec une CVF < 55%
- La fibrose pulmonaire au cours de la ScS est responsable de 18 à 35 % des décès
- PID : première cause de mortalité dans la ScS

Facteurs de risque
sexe masculin
population noire
âge plus élevé
début précoce de la maladie

1- Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)

Clinique

- Rarement inaugurale, longtemps asymptomatique
- **Dyspnée d'effort +++** progressive parfois masquée par la limitation musculo-articulaire
- **Toux inconstante non productive**
- **Râles crépitants secs « velcro »**, prédominant aux bases
- Absence d'hippocratisme digital

Nécessité d'un dépistage et d'une surveillance systématique

Examens paracliniques

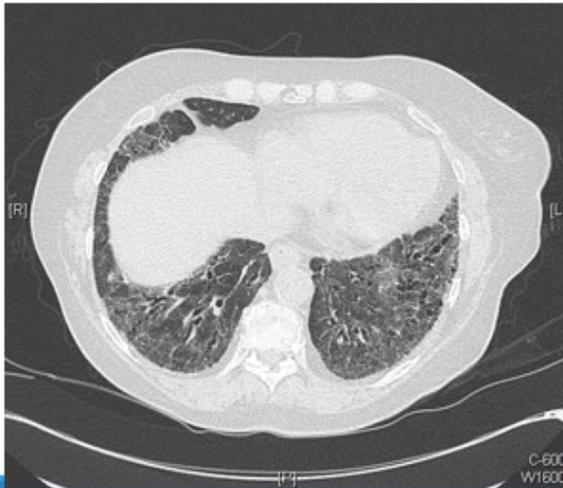
- EFR: Trouble ventilatoire restrictif (CVF, CPT), trouble de la diffusion
- Diminution de DLCO : examen sensible mais non spécifique (PID, HTAP, emphysème) ; valeur pronostique discutée
- Hypoxémie à l'effort (SaO₂ au TM6) puis au repos (PaO₂)
- TDM du thorax : **2 entités différentes → PINS et PIC**

Bouras D et al. Histopathologic Subsets of Fibrosing Alveolitis in Patients with Systemic Sclerosis and their Relationship to Outcome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165:1553-1556.

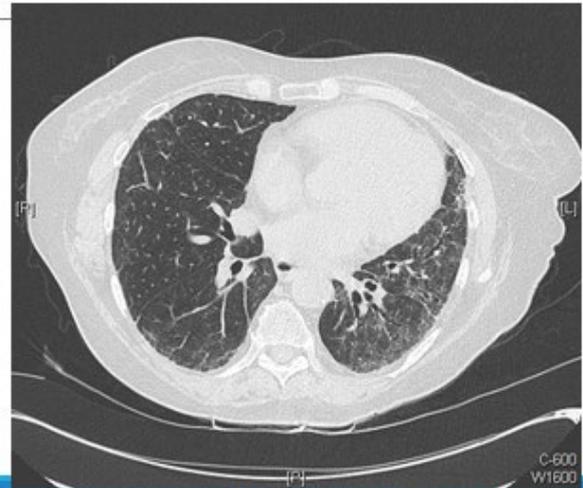
Morgan C et al. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;62:146-150.

Wells AU, Hoggam CM. Update in diffuse parenchymal lung disease 2006. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175:653-660.

PINS :
Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique



Verre dépoli
Hyperdensités linéaires
DDB par traction

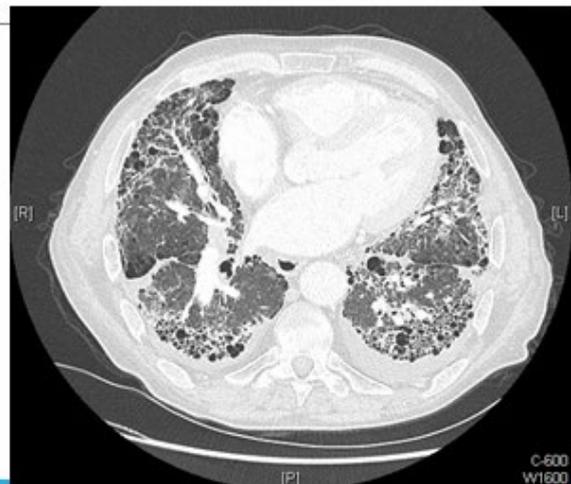


Collection Pr Granel CHU Nord Marseille

PIC :
Pneumopathie Interstitielle Commune



Hyperdensités linéaires
Images en « Rayons de miel »
Peu ou pas de verre dépoli



Collection Pr Granel CHU Nord Marseille

1- PID : 2 entités différentes

PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique



Meilleur pronostic
Sensibilité aux corticoïdes

PIC : Pneumopathie Interstitielle Commune



Gravité, destruction,
Irréversibilité des lésions

2- Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Les **connectivites** sont la 2^{ème} cause d'HTAP : elles représentent 15 à 20% des cas. Parmi eux, la ScS en représente 75%

Le mécanisme de l'hypertension artérielle pulmonaire ici est une **artériopathie** par fibrose progressive des parois de l'artère pulmonaire = **complication tardive de la maladie (après 10 ans d'évolution)**

Plusieurs causes peuvent conduire à une hypertension pulmonaire dans la ScS :

- HTAP en rapport avec les connectivites (groupe 1.4)
- HTAP avec composante veino-occlusive (groupe 1.6) /!\ *risque d'OAP à l'instauration du traitement*
- HTP en lien avec une cardiopathie gauche (Groupe 2)
- HTP en lien avec une pathologie pulmonaire et/ou une hypoxémie (Groupe 3)
- HTP thrombo-embolique chronique (Groupe 4)

Gellie N et al., 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European respiratory society (ERS); endorsed by: association for European paediatric and congenital cardiology (AEPC), international society for heart and lung transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016; 37 : 67-119

2- Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Facteurs de risque de développer une HTAP :

- forme cutanée limitée
- durée de la maladie longue
- Anticorps anti-centromères positifs
- NT-pro BNP élevés
- DLCO abaissée (alors que la CVF est normale)

Gellie N et al., 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European respiratory society (ERS); endorsed by: association for European paediatric and congenital cardiology (AEPC), international society for heart and lung transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016; 37 : 67-119

White C et al., Factors associated with disease progression in early-diagnosed pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis: longitudinal data from the DETECT cohort. Ann Rheum Dis. 2016; 77 : 126-132

2- Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Cause majeure de morbi-mortalité : survie à 3 ans chez les patients présentant une HTAP avec dyspnée NYHA III = 56%

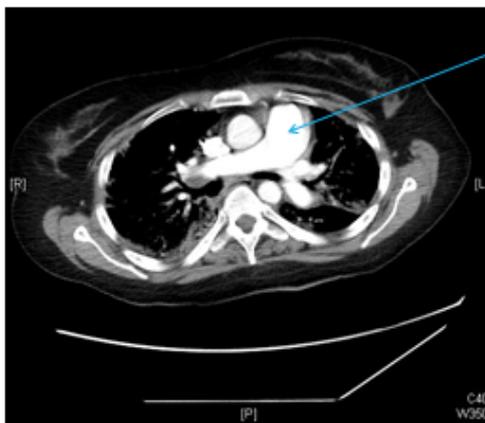
Le diagnostic est évoqué par les examens car **la clinique est trop tardive**

- Dépistage par échocardiographie transthoracique +++
- Imagerie (Radiographie, scanner Thoracique)
- EFR (pléthysmographie): trouble de la diffusion des gaz (KCO = DLCO/VA), hypoxémie au repos (gazométrie) et à l'effort (test de marche 6')

Tardivement, les signes cliniques comprennent : **dyspnée d'effort**, asthénie, fatigabilité à l'effort, palpitations, douleurs ou oppressions thoraciques, hémoptysies, lipothymies, syncopes, signes de décompensation cardiaque droite

Lefevre G et al., Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis, Arthritis Rheum, 2013, 63 : 2412-2423

Imagerie dans l'HTAP : angio-scanner thoracique



Dilatation majeure du tronc de l'artère pulmonaire (AP) avec un rapport AP/ aorte ascendante voisin de 2
Dilatation du ventricule droit (VD), septum paradoxal, aspect laminé de la cavité ventriculaire gauche (VG)

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

Collection Pr Granel CHU Nord Marseille

Dépistage HTAP

Le critère de dépistage le plus utilisé est la **vitesse du jet de régurgitation tricuspide** mesurée par **échocardiographie**

→ ne reflète pas toujours les mesures invasives de pression **obtenues par un cathétérisme cardiaque droit**

→ **Proposition d'un nouvel algorithme en 2014 : DETECT**

Utilisable chez des patients avec DLCO inférieure à 60 % de la valeur prédite, et symptômes – autres que phénomène de Raynaud – évoluant depuis plus de 3 ans)

4% de faux négatifs contre 29% en appliquant les recommandations européennes des sociétés de cardiologie et pneumologie donc gain en sensibilité

En 2 étapes:

Si score de l'étape 1 > 300 → proposer une échocardiographie

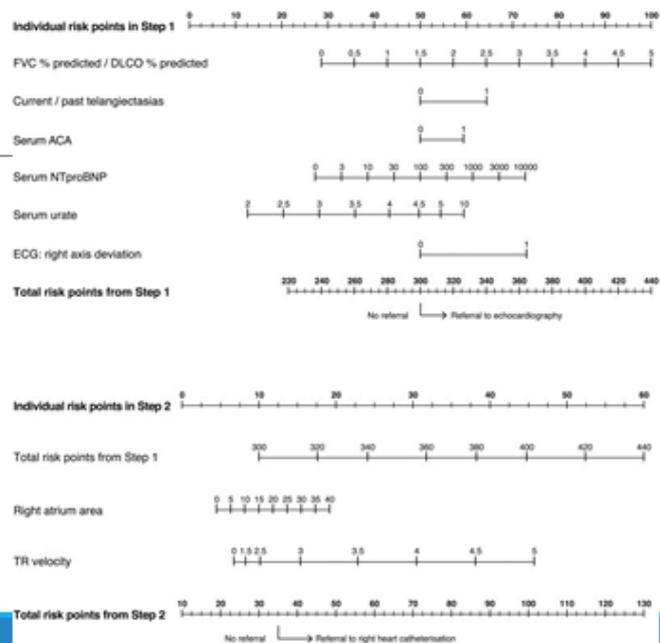
Si score de l'étape 2 > 35 → proposer un cathétérisme cardiaque droit

J.C. Coghlan, C.P. Denton, S. Grunig, D. Bandaman, O. DiSanto, D. Khanna, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. Ann Rheum Dis, 2014, 73 : 1340-1349

Algorithme DETECT

Risque total obtenu par addition des risques individuels:

- o Rapport CVF/DLCO, télangiectasies, anticorps anti-centromère, NT-pro-BNP, acide urique, déviation axiale droite à l'ECG pour l'étape 1
- o Risque total de l'étape 1, surface de l'oreillette droite, vitesse de régurgitation tricuspide pour l'étape 2



2- Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Tout patient atteint de ScS suspect d'hypertension pulmonaire justifie d'une **discussion en concertation pluridisciplinaire** afin de poser l'indication d'un **cathétérisme cardiaque droit**, seul examen permettant de **confirmer le diagnostic d'hypertension pulmonaire** :

Nouvelle définition : Pression Artérielle Pulmonaire moyenne (PAPm) \geq 20 mmHg avec PAP occluse \leq 15 mmHg et RVP \geq 3UW

On estime qu'avec cette nouvelle définition, le nombre de patients atteint d'HTP augmenterait d'environ 5 % et concernerait surtout des patients ayant une HTAP associée à la ScS et des patients avec une HTP thromboembolique chronique

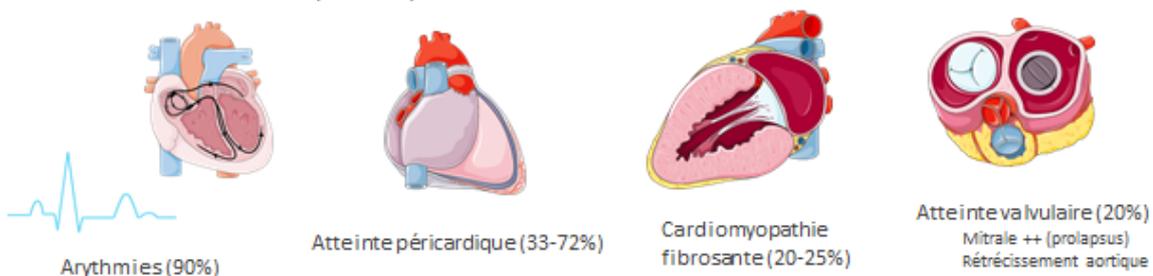
3- Atteinte cardiaque

Prévalence estimée à 15-35%

Associée à : Forme cutanée diffuse - Anticorps anti-topoisomérase 1 - Population noire - Frictions tendineuses

Serait responsable de 27% des décès

Peut toucher l'ensemble des tuniques cardiaques



Nie S et al., Cardiac complications in systemic sclerosis: early diagnosis and treatment. Chinese medical journal. 2019;132:2265-2271.

Bisard LA et al., Primary myocardial disease in scleroderma - a comprehensive review of the literature to inform the UK Systemic Sclerosis Study Group cardiac working group. Rheumatology, 2016 ; 56 : 822-825

3- Atteinte cardiaque

Arythmies : complication la plus fréquente, de mauvais pronostic

66% des patients présentent une arythmie supra-ventriculaire, 40% des extra-systoles ventriculaires, 90% des arythmies ventriculaires

Clinique: asthénie, palpitations, syncope

Dépistage précoce par ECG et Holter-ECG des 24h



Atteinte péricardique

Essentiellement sous forme d'un épanchement péricardique

Habituellement asymptomatique mais présent chez 40% des patients en ETT (33-72% sur séries autopsiques)

Clinique (tardive) : douleur ou oppression thoracique, dyspnée



3- Atteinte cardiaque

Cardiomyopathie fibrosante : par fibrose du tissu myocardique

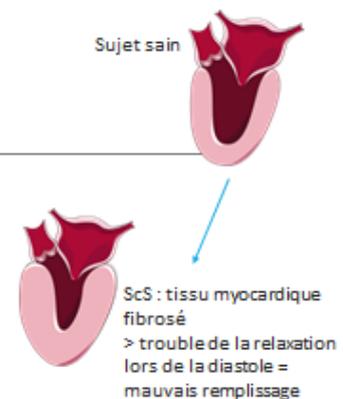
- Responsable d'une **dysfonction diastolique du VG** qui survient surtout à l'effort

Tableau d'insuffisance cardiaque chez 25% des malades

En lien avec : âge et durée de la maladie, atteinte coronaire associée

Risque accru de mortalité

- Peut être également responsable d'une **dysfonction du VD**
Accentuée par HTAP et PID



La dysfonction du VG pourrait être induite par la dysfonction du VD suggérant une interdépendance des ventricules

Focus : dyspnée

La dyspnée chez le patient atteint de ScS est souvent liée à la **coexistence de pathologies** :

- Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)
- Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ou pulmonaire (HTP)
- Insuffisance ventriculaire gauche
- Embolie pulmonaire
- Anémie (par saignement digestif occulte ou carence)
- Infection des voies aériennes supérieures
- Reflux gastro-oesophagien
- Néoplasie
- Dysthyroïdie
- Myopathie inflammatoire (par dysfonctionnement muscles respiratoires)
- Déconditionnement cardiorespiratoire

4- Atteinte digestive

Atteinte viscérale la plus fréquente et souvent la plus précoce

o **Atteinte œsophagienne (2/3 des patients)**

Le plus souvent atteinte du bas œsophage avec hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage

Reflux gastro œsophagien (RGO), souvent inaugural : dysphagie et/ou brûlures rétro-sternales

Complications : œsophagite peptique, ulcérations, sténose œsophagienne, endobrachyœsophage (EBO)

Peut être responsable d'inhalations du liquide gastrique, souvent nocturnes, participant à l'aggravation de la fibrose interstitielle pulmonaire

Miao P et al., Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database, Ann Rheum Dis, 2012, 71 : 1355-1360

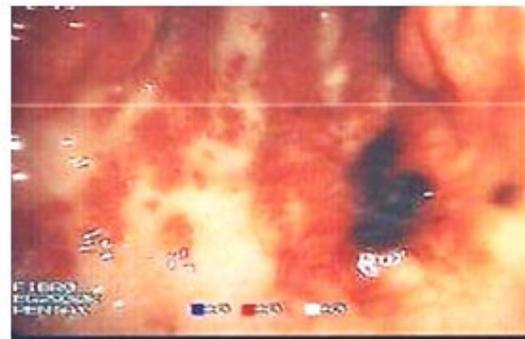
Shroter AB et al., Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis, J Scleroderma Med Biol, 2016, 1 : 247-256

4- Atteinte digestive

o **Atteinte gastrique (gastroparésie) (1/4)** : dyspepsie, satiété précoce, nausées, anorexie

o **Estomac pastèque (gastrite antrale télangiectasique)** : hémorragie digestive, carence martiale, anémie

Estomac pastèque
Collection Pr Granel CHU Nord Marseille



4- Atteinte digestive

o **Atteinte intestinale :**

- **syndrome de malabsorption (12-55%)** : lié à l'hypomotricité intestinale responsable d'une pullulation microbienne, troubles de l'absorption intestinale, ischémie intestinale chronique, entéropathie exsudative secondaire à l'obstacle au drainage lymphatique

Altération de l'état général + diarrhée + carences

- **syndrome de pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC)** : lié à l'hypomotricité intestinale crises de douleurs abdominales diffuses, constipation et météorisme intermittents

o **Atteinte colique** : constipation, météorisme abdominal, syndrome occlusif (fécalomes)

o **Atteinte ano-rectale** : incontinence fécale (20%), prolapsus rectal

5- Atteinte rénale : crise rénale sclérodermique

Elle touche environ 5% des patients

Environ 2/3 des cas surviennent dans la première année de la maladie

Associée à la présence d'anticorps anti-topoisomérase 1 ou anti-ARN polymérase III

Il s'agit le plus souvent d'une atteinte vasculaire ischémique du rein qui se présente sous forme de crise rénale sclérodermique

Depuis l'introduction des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), la mortalité a baissé de 85% à 25% mais 50% passent au stade d'insuffisance rénale terminale

Facteurs prédictifs de survenue d'une crise rénale sclérodermique

- Forme cutanée diffuse
- Extension rapide de l'atteinte cutanée
- Durée d'évolution < 3-5 ans
- Evènement cardiaque récent (péricardite, insuffisance ventriculaire gauche)
- Anémie récente
- Anticorps anti-ARN pol III
- Traitement par prednisone > 15 mg/j dans les 3 mois précédents

Penn H et al., Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes, QJM Mon J Assoc Phys, 2007, 100 : 485-494

Shuni C et al., Kidney involvement in systemic sclerosis: from pathogenesis to treatment, J Scleroderma Rel Dis, 2016, 3 : 43-52

Tang Q et al., Calcipotriol and the risk of scleroderma renal crisis: a systematic review, Rheumatol Int, 2012, 32 : 848-853

Sosa N et al., Scleroderma renal crisis, Semin Arthritis Rheum, 2015, 44 : 857-864

Gordon SM et al., Risk Factors for Future Scleroderma Renal Crisis at Systemic Sclerosis Diagnosis, J Rheumatol, 2019, 46 : 82-92

5- Atteinte rénale

5 items pour caractériser la crise rénale sclérodermique :

- HTA : PAS > 140 mmHg et/ou PAD > 90 mmHg OU augmentation PAS > 30 mmHg ou augmentation PAD > 20 mmHg par rapport à valeurs antérieures (« HTA de novo sévère »)
- Insuffisance rénale aiguë
- Anémie hémolytique microangiopathique
- Histologie rénale compatible : thrombi, épaissement membrane glomérulaire (glomérulosclérose), fibrose interstitielle
- Dysfonction d'organe : rétinopathie, encéphalopathie, insuffisance cardiaque aiguë, péricardite aiguë

C'est une urgence diagnostique et de prise en charge en milieu de soin intensif néphrologique le plus souvent

Butler EA et al., Generation of a Core set of items to develop classification criteria for scleroderma renal crisis using consensus methodology, Arthritis Rheumatol Hoboken NJ, 2019, 71 : 964-971

6- Atteinte musculo-squelettique

Atteintes	Caractéristiques
Articulations (32%)	Arthralgies inflammatoires et raideur des doigts, mains, poignets. <i>Rarement arthrites</i>
Tendons et synovie	<ul style="list-style-type: none"> • Frictions tendineuses (10%) → crépitations à type de « cuir neuf » = marqueur de sévérité • Peut être responsable d'un syndrome du canal carpien • Synovites : 10-20% des patients
Muscles (25%)	Fatigabilité, myalgies... jusqu'à déficit moteur proximal
Os	Acro-ostéolyses (phalanges distales mains et pieds surtout) Risque plus élevé d'ostéopénie et ostéoporose

NB: possible excroissance de la partie antérieure de l'étage inférieur de la face, anomalies des articulations temporo-mandibulaires et modifications squelettiques de la face +/- résorptions mandibulaires

Meier FM et al., Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database, Ann Rheum Dis, 2012, 71 : 1353-1360

7- Atteinte urogénitale

- Petite vessie sclérodermique → pollakiurie
- Homme : **dysfonction érectile** (jusqu'à 80% des patients)
- Femme : incontinence urinaire, dyspareunie, sécheresse vaginale

Bruni C et al., The clinical relevance of sexual dysfunction in systemic sclerosis, Autoimmun Rev, 2015, 14 : 1111-1115

Sclérodermie systémique (ScS)

DIAGNOSTIC POSITIF, CLASSIFICATIONS ET MALADIES ASSOCIEES

Plan

A- Affirmer le diagnostic

B- Classifier en vue d'établir un pronostic

C- Maladies associées

A- Affirmer le diagnostic

Diagnostic positif ?

Pas de test « gold standard » pour affirmer le diagnostic

Autrefois : laissé à l'appréciation et à l'expérience du clinicien

Plusieurs tentatives de classification pour définir des critères permettant d'affirmer le diagnostic, surtout pour permettre une meilleure comparabilité dans les études

Une des plus connue et longtemps utilisée : celle de l'ARA (*American Rheumatism Association*) datant de 1980, mais responsable d'un retard diagnostic car critères de sclérodémie surtout dans sa forme cutanée diffuse

Nouvelle classification en 2013 développée conjointement par ACR (*American College of Rheumatology*) et EULAR (*European League Against Rheumatism*) permettant de gagner en sensibilité et spécificité, respectivement à 91% et 92%

Subcommittee for scleroderma criteria of the American rheumatism association diagnostic and therapeutic criteria committee, Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma), *Arthritis Rheum*, 1980, 23 : 581-590

Leffey C et al, Criteria for the classification of early systemic sclerosis, *J Rheumatol*, 2001, 28 : 1575-1578

Avouac J et al, Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi consensus study from EULAR scleroderma trials and research group, *Ann Rheum Dis*, 2013, 70 : 478-483

Van den Hoogen P et al, 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative, *Ann Rheum Dis*, 2013, 72 : 1747-1755

Classification ACR-EULAR 2013

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

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

Ces critères ne sont pas applicables si présence de critères d'exclusion :

- Sclérose qui n'a jamais touché les doigts
- Les symptômes peuvent être expliqués par un autre syndrome sclérodermique (*cf partie 3 du e-learning*)

Score total = addition de chaque item
Score total ≥ 9 : diagnostic de sclérodémie systémique

DONC en cas de suspicion clinique, réaliser :

- capillaroscopie + anticorps anti-nucléaires
- puis bilan cardio-pulmonaire

Van den Hoogen P et al, 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative, *Ann Rheum Dis*, 2013, 72 : 1747-1755

Biopsie cutanée

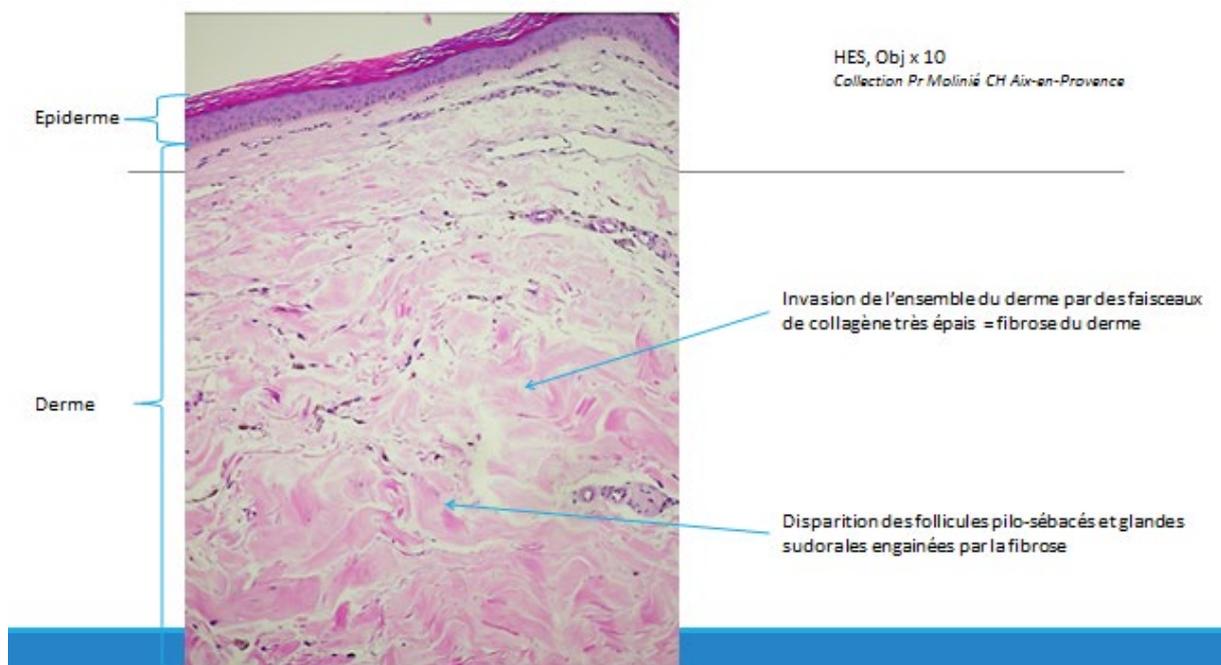
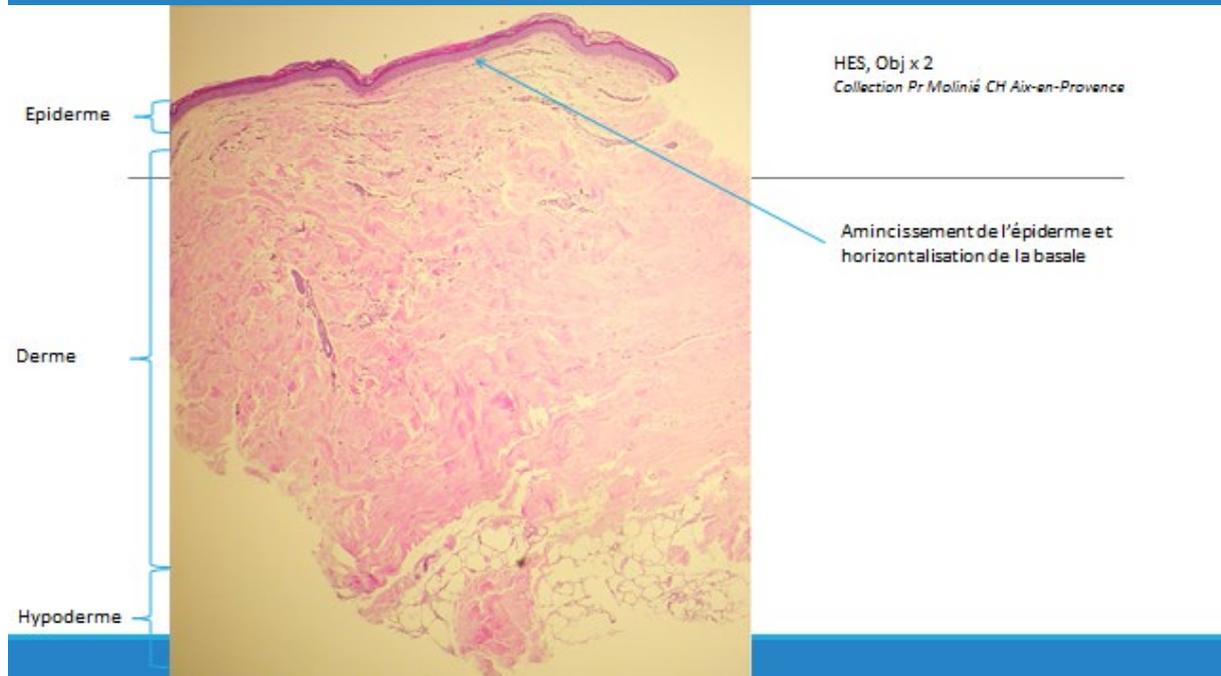
Au stade précoce

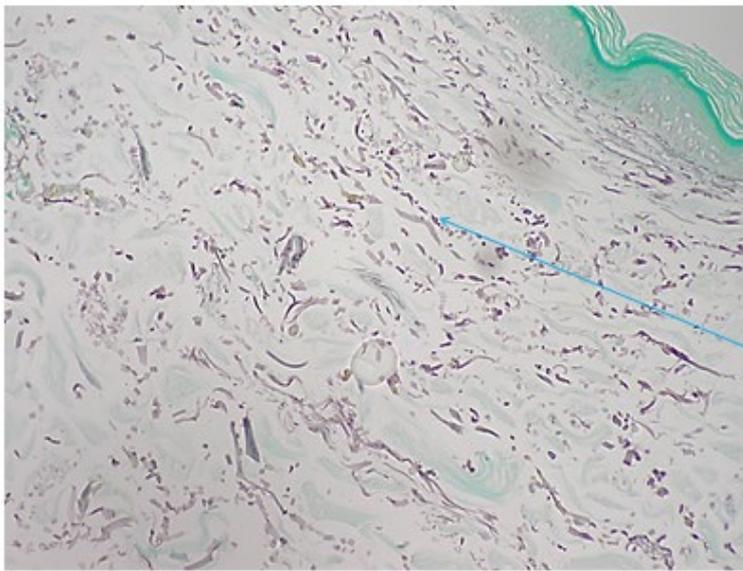
- Infiltrats mononucléés périvasculaires et périnerveux dans le derme profond et l'hypoderme
- Augmentation en nombre et en épaisseur des fibres collagènes au niveau du derme profond (derme superficiel et épiderme intacts)

A un stade plus avancé

- Amincissement de l'épiderme et horizontalisation de la basale
- Invasion de l'ensemble du derme par des faisceaux de collagène très épais
- Epaisissement et fragmentation des fibres élastiques (colorées à l'orcéine)
- Diminution voire disparition des infiltrats inflammatoires
- Vaisseaux peu nombreux, à parois épaissies et lumière rétrécie
- Disparition des follicules pilo-sébacés et glandes sudorales engainées par la fibrose

Saurat JH, Ujsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle JM, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles 6^{ème} édition, Elsevier Masson, 2017





Orcéine, Obj x 20
Collection Pr Molinié CH Aix-en-Provence

Fibres élastiques fragmentées et épaissies

Recherche d'auto-anticorps

La recherche d' Anticorps Anti-Nucléaires (AAN) par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEP-2 constitue le **test de dépistage immunologique de la ScS**

Ils sont positifs dans > 90% des cas à un titre > 1/160 ou 1/200 (va leur seuil qui dépend du laboratoire)

En cas d' AAN positifs : indication à caractériser la cible antigénique nucléaire reconnue par d'autres tests immunologiques, utilisant le plus souvent des tests ELISA ou des immunodots

Dans 20 à 30% des cas, il n'y a pas d'antigène cible retrouvé : à *recontrôler à distance car peuvent se positiver secondairement*

Auto-anticorps et ScS

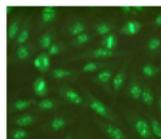
Auto-anticorps les plus fréquents et utilisés comme critères positifs de classification en ScS = Anticorps « classiques »:

Anti-centromère (CENPA et B)
= ACA

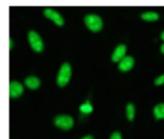
Anti-topoisomérase (Scl-70)
= ATA

Anti-ARN polymérase III
(RP11 et 155) = ARA

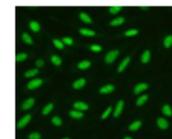
Aspect de la
fluorescence
sur HEP2



Fluorescence centromérique



Fluorescence nucléaire homogène



Fluorescence nucléaire mouchetée

La présence d'ACA, ATA ou ARA est mutuellement exclusive c'est-à-dire que les patients présentant des ATA ne possèdent pas d'ACA et vice-versa

Auto-anticorps et ScS

D'autres auto-anticorps **spécifiques** ont plus récemment été identifiés mais non utilisés comme marqueurs de classification de par leur **faible prévalence**

- Anti-fibrillarine (ou U3-RNP)
- Anti-Th/To
- Anti-NOR90

Certains auto-anticorps sont retrouvés mais **non spécifiques** car présents dans d'autres pathologies autoimmunes

- **Anti-U1 RNP** : positifs chez 35% des patients atteints de **lupus systémique** et dans la **connectivite mixte (ou syndrome de Sharp)**.

Nous décidons de ne pas traiter la connectivite mixte dans ce e-learning pour plus de clarté, certains symptômes se croisant avec ceux de la ScS

- **Anti-PM-Scl et anti-Ku** : positifs dans le **syndrome de chevauchement sclérodermie-(dermato)myosite**

Moinzadeh P et al., Impact of hallmark autoantibody reactivity on early diagnosis in scleroderma, Clin Rev Allergy Immunol, 2012, 43 : 249-255
Affandi AJ et al., Update on biomarkers in systemic sclerosis: tools for diagnosis and treatment, Semin Immunopathol, 2015, 37 : 473-487

Capillaroscopie

Gold standard : NVC (*Naifold videocapillaroscopy*) → seul instrument validé pour éviter variabilité inter-individuelle
Grossissement x 200

Au moins 2 champs adjacents de 1 mm au milieu du repli unguéal

On utilise en pratique la classification de Cutolo :

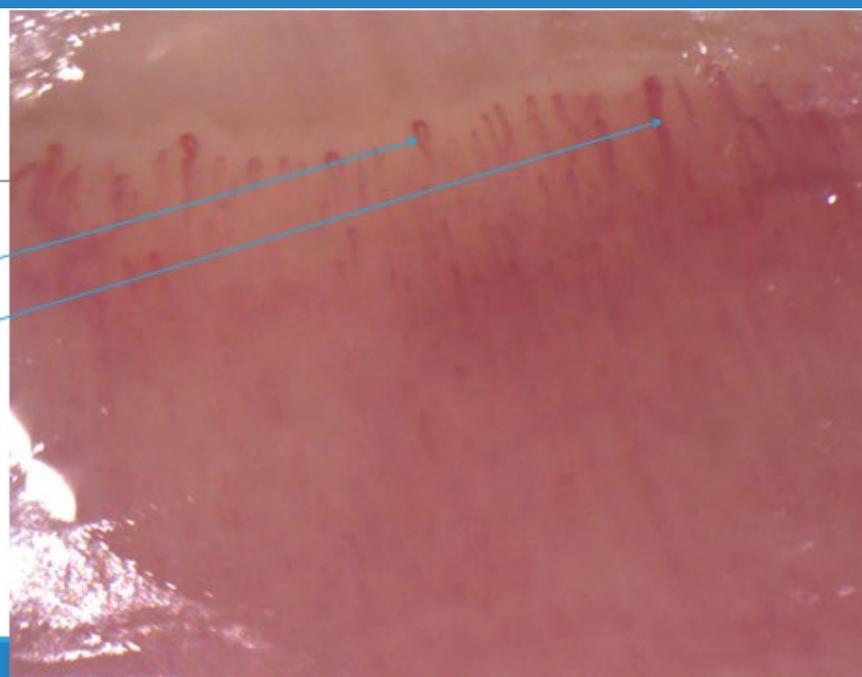
Classification selon Cutolo	
Stade précoce (<i>early</i>)	Capillaires dilatés , mégacapillaires peu nombreux, quelques hémorragies, architecture préservée, pas de raréfaction capillaire évidente
Stade actif (<i>active</i>)	Raréfaction plus évidente mais restant modérée, mégacapillaires fréquents , nombreuses micro-hémorragies , peu de désorganisation, rares capillaires ramifiés
Stade tardif (<i>late</i>)	Désorganisation architecturale , raréfaction capillaire majeure avec larges zones avasculaires et capillaires ramifiés

Cutolo M et al., Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis, J Rheumatol, 2000, 27 :155-60.

Stade précoce

Capillaires dilatés

Rares mégacapillaires



Collection Dr Di Costanzo CHU Timone

Stade actif

Nombreuses micro-hémorragies

Nombreux mégacapillaires

Collection Dr Di Costanzo CHU Timone



Stade tardif : Désorganisation architecturale

Capillaires ramifiés

Zones avasculaires

Collection Dr Di Costanzo CHU Timone



Capillaroscopie : quelle corrélation avec la clinique ?

Les patients ayant un **pattern « late »** selon la classification de **Cuttolo** en capillaroscopie présentent plus souvent une **forme cutanée diffuse** et des anticorps anti-Scl-70 positifs

Les patients ayant un **pattern « late »** selon la classification de **Cuttolo** en capillaroscopie présentent plus fréquemment des **ulcères digitaux** et des complications **pulmonaires, cardiaques ou musculo-squelettiques** que ceux avec un pattern « early »

Sclérodémie précoce/très précoce

Devant un syndrome de Raynaud ASSOCIE A :

- Des auto-anticorps spécifiques
- Et/ou des anomalies capillaroscopiques
- Sans autre manifestation



Evoquer une ScS dans sa forme précoce

Dans une étude de 2008

- o Si les 3 critères sont réunis : 65% développent une ScS patente dans les 5 ans et 80% sur le long terme
- o Au contraire, si le syndrome de Raynaud est isolé : seuls 1,8% développent une ScS

En 2011, proposition de critères pour le diagnostic « très précoce » (VEDOSS criteria)

Ajout des critères « doigts boudinés » et AAN positifs ; en cours de validation

Renforce le caractère prédictif de la capillaroscopie puisque le risque relatif de développer une ScS à 5 ans en cas de « pattern sclérodémie » est de 12 (IC 4-34) ; et de 40 (IC 14-117) si, en plus, les AAN sont positifs

Koenig M. et al., Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 386 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2008, 50 : 3902-3912
Cutolo M., Smith V. et al., Preliminary analysis of nailfold capillaroscopy in the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS): the capi-vedoss experience. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 : 63
Ingegnoli F. et al., Outcomes, rates and predictors of transition of isolated Raynaud's phenomenon: a systematic review and meta-analysis. *Swiss Med Wkly*, 2017, 147 : p. w14306

B- Classifier en vue d'établir un pronostic

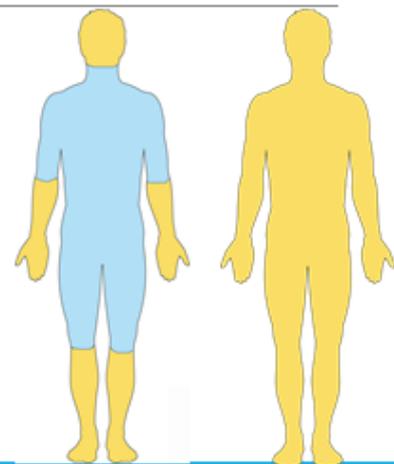
1- Classification selon atteinte cutanée

Par consensus, classification selon l'extension proximale de la sclérose cutanée :

- o Si atteinte des mains, avant-bras et pieds ne remontant pas au-dessus des coudes et genoux : **Sclérodémie systémique cutanée limitée**
- o Si atteinte du tronc et de la partie proximale des membres (au-dessus des coudes et au-dessus des genoux) : **Sclérodémie systémique cutanée diffuse**

Il s'agit de différents sous-types de ScS n'ayant pas le même pronostic

NB : La Sclérodémie sine scleroderma est une forme particulière dans laquelle il n'y a pas d'atteinte cutanée



LeRoy EC et al., Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*, 1988, 15 : 202-209



1- Classification selon atteinte cutanée



ScS cutanée diffuse (40%)

Sujet jeune
 Syndrome de Raynaud < 1 an avant les signes cutanés
 Atteinte acrale et proximale
 Crissements tendineux
 Atteinte précoce et significative des viscères :
 pneumopathie interstitielle, insuffisance rénale,
 gastrointestinale, myocardique
 Ac anti-topoisomérase I (Scl70) positif dans 30% des cas
 Capillaroscopie: dilatations et destructions capillaires

**EN FONCTION DES ATTEINTES, ESPERANCE DE VIE ENGAGÉE :
 SURVIE DE 38% à 9 ANS (VS 72% SI PAS D'ATTEINTE VISCÉRALE)**

ScS cutanée limitée (60%)

Syndrome de Raynaud ancien
 Atteinte cutanée distale ou absente
 Atteinte tardive de la vascularisation pulmonaire (HTAP),
 avec ou sans pneumopathie interstitielle
 Calcinose cutanées
 Télangiectasies
 Ac anti-centromère positif dans 70-80 % des cas
 Capillaroscopie: dilatations capillaires sans zones désertes

SURVIE A 5 ANS 86%

LeRoy EC et al., Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis, J Rheumatol, 1988, 15 : 202-203

Evolution

Forme cutanée diffuse : extension rapide de la sclérose cutanée, atteinte multi-organe, forme plus sévère, mortalité plus élevée

Forme cutanée limitée : Raynaud longtemps isolé, manifestations viscérales plus rares (HTAP, manifestations digestives)

Atteinte cutanée

• Lésions cutanées rapidement évolutives:
extension maximale en 1 à 5 ans après
 le premier signe clinique (*en dehors du*
syndrome de Raynaud)

Manifestations
 viscérales

• Dans les 3 à 5 premières années surtout (*musculaires, digestives, rénales,*
pulmonaires, cardiaques)
 • Possible au-delà (HTAP)

T.R. Cottrell, R.A. Wise, F.M. Wigley, F. Bolin, The degree of skin involvement identifies distinct lung disease outcomes and survival in systemic sclerosis, Ann Rheum Dis, 73 (6) (2014), pp. 1060-1066

2- Classification selon le type d'auto-anticorps

Les auto-anticorps spécifiques peuvent être utilisés comme facteurs pronostics :

- Anti-centromère (CENPA et B) = ACA → plus fréquemment associés à la forme cutanée limitée et HTAP
- Anti-topoisomérase (Scl-70) = ATA → plus fréquemment associés à la forme cutanée diffuse, PID et ulcères digitaux
- Anti-ARN polymérase III (RP11 et 155) = ARA → plus fréquemment associés à la forme cutanée diffuse et crise rénale sclérodermique

Les Ac spécifiques permettent d'identifier des formes plus à risque de certaines complications viscérales mais ces associations ne sont pas automatiques

Par exemple : le patient peut présenter une forme cutanée limitée avec anti-topoisomérase positifs

Moizadeh P et al., Impact of hallmark autoantibody reactivity on early diagnosis in scleroderma, Clin Rev Allergy Immunol, 2012, 43 : 249-255
 Afandi AJ et al., Update on biomarkers in systemic sclerosis: tools for diagnosis and treatment, Semin Immunopathol, 2013, 37 : 473-487

C- Maladies associées

Syndrome de chevauchement ScS- (dermato)myosite

Les patients qui présentent à la fois les caractéristiques cliniques de la ScS et de myosite sont classés en « syndrome de chevauchement (overlap syndrome) sclérodémie systémique-myosite » appelé également scléro-myosite

Ils représenteraient jusqu'à 38% des cas de ScS

La littérature suggère qu'il s'agit d'une entité à part entière car le pronostic, le degré d'atteinte systémique et les auto-anticorps présents ne sont pas les mêmes

Y penser devant :

- un déficit musculaire proximal et symétrique, des myalgies ou une atrophie musculaire ; avec réflexes ostéo-tendineux et sensibilité normaux
- Parfois associés à des signes cutanés de dermatomyosite
- Sur le plan biologique : augmentation des CPK et syndrome inflammatoire

Ces patients ont plus de risque de développer une fibrose myocardique → surveillance accrue par ECG et ETT

Salibi-Durman A, Braun-Moscovici Y. Scleroderma overlap syndrome. *Int Med Assoc J*. 2011; 15: 14-20.

Meinzaeh P, et al., Disease progression in systemic sclerosis-overlap syndrome is significantly different from limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2018; 74: 710-717

Meinzaeh P et al., Whole blood gene expression profiling distinguishes systemic sclerosis-overlap syndrome from other subsets. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020; 34: e236-e238

Maladies associées

o Syndrome de Sjogren

Plutôt associée aux formes cutanées limitées - atteinte pulmonaire rare
Souvent anticorps anti-SSA (60kD) co-existant avec anti-centromère

o Lupus érythémateux systémique et syndrome des anti-phospholipides

Risque plus élevé de développer une atteinte des séreuses (péricardite, épanchement pleural), une atteinte pulmonaire, une glomérulonéphrite lupique, une leucoencéphalopathie ou une pancréatite

o Polyarthrite rhumatoïde

o Thyroïdite de Hashimoto

o Cholangite biliaire primitive: association à la forme cutanée limitée de la ScS constituant le syndrome de Reynolds, souvent asymptomatique

Knobler R, Meinzaeh P, Hunzelmann N, et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31:1401-1424.

Points clés

- Diagnostic positif sur critères **diagnostiques de la nouvelle classification de l'ACR-EULAR 2013**
- A la fois **cliniques** : sclérose, ulcères digitaux, tégangiectasies, Raynaud, atteinte pulmonaire
- Et **paracliniques** : **auto-anticorps spécifiques** (anti-centromère, anti-topoisomérase I, anti-ARN pol III) et anomalies **capillaroscopiques**
- **Classification selon le degré d'extension cutanée** : formes cutanées **limitée et diffuse (+ sine scleroderma)**
- Forme limitée : la plus fréquente (environ 60%) ; forme diffuse : la plus sévère avec atteinte multi-organe
- Les **auto-anticorps** permettent d'identifier des formes plus à risque mais les associations ne sont pas systématiques
- **Syndrome de chevauchement sclérodémie-myosites (overlap syndrome)**: entité particulière au pronostic et degré d'atteinte systémique différents
- Association fréquente de la ScS à des **maladies auto-immunes, à rechercher** : thyroïdite de Hashimoto, cirrhose biliaire primitive, lupus systémique, syndrome des anti-phospholipides, syndrome de Sjogren,...

Sclérodémie systémique

PRONOSTIC

Cryoglobulinémie ?

Une **vasculopathie des petits vaisseaux** est un des **mécanismes principaux** des manifestations cliniques de la ScS

Une vascularite typique avec infiltrat inflammatoire des vaisseaux de plus gros calibre est moins fréquente et n'a été rapportée que dans quelques cas (vascularite à ANCA notamment)

Cette vascularite peut, rarement, être liée à la présence d'une **cryoglobuline mixte** et le terme de **syndrome de chevauchement sclérodémie systémique-vascularite cryoglobulinémique** a été proposé

Les **ulcères digitaux** sont très fréquents et devraient faire évoquer le diagnostic

Au contraire, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est rarement présente (10-15%) dans le peu d'études disponibles

Harino T, Overlapping Syndrome of Systemic Scleroderma and Cryoglobulinemic Vasculitis. Am J Med., 2019; 132 :e59-60.

Guggelli D, et al., Systemic sclerosis and cryoglobulinemia: our experience with overlapping syndrome of scleroderma and severe cryoglobulinemic vasculitis and review of the literature. Autoimmun Rev., 2015, 12 : 1055-1063

Quémener T, et al., Systemic vasculitis during the course of systemic sclerosis: report of 12 cases and review of the literature. Medicine, 2019, 92 : 1-9

Fan C, Mixed cryoglobulinemia. Orphanet J Rare Dis., 2008, 3 :25

Pronostic

- **Réduction significative de la survie** : le taux de mortalité standardisé est estimé à 1,93-3,83 (ratio entre la mortalité observée chez les patients atteints de ScS et la mortalité attendue chez une population du même âge et du même sexe)

Taux de survie à 10 ans estimé à :

- 50-60% = forme cutanée diffuse
- 75-80% = forme cutanée limitée

- Le pronostic vital est grevé par les atteintes viscérales et les progrès dans la prise en charge thérapeutique

Rubio-Rivas M et al., Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis, Semin Arthritis Rheum, 2014, 44 : 208-219

Nikpour M, Baron M, Mortality in systemic sclerosis: lessons learned from population-based and observational cohort studies, Curr Opin Rheumatol, 2014, 26 : 131-137

Pronostic

Analyse récente de la base de donnée EUSTAR (European Scleroderma Study and Research Group), cohorte de plus de 11 000 patients

- 10% sont décédés depuis leur inclusion
- Age moyen au décès : 64 +/- 13 ans
- Durée moyenne de la maladie entre le diagnostic et le décès : 12 +/- 12 ans
- Les hommes ont un moins bon pronostic et décèdent plus tôt
- Décès attribué à la ScS dans 57,6% des cas
- **Causes des décès** : Pneumopathie interstitielle diffuse (PID) (16,8%) > hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (14,7%) > cancer (13,1%) > cardiopathie (12%) > infection (9,1%)

Eihai M et al., Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis, Ann Rheum Dis, 2017, 76 : 1897-1903

Facteurs indépendants prédictifs de mortalité

TERRAIN

Âge > 65 ans
Sexe masculin
Forme cutanée diffuse

CLINIQUE

Dyspnée, Diminution de la DLCO < 60%
et de la CVF < 70% - PID
FEVG abaissée < 50%
HTAP
Ulcères digitaux (actifs ou antérieurs)
Synovites et frictions tendineuses

BIOLOGIE

Protéinurie
Elévation de la CRP

Eihai M et al., Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis, Ann Rheum Dis, 2017, 76 : 1897-1903

Avouac J et al., Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study, Ann Rheum Dis, 2016, 75:103-9

Mihai C et al., Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis, Ann Rheum Dis, 2016, 75:681-6.

Marqueurs pronostiques : auto-anticorps

Auto-anticorps spécifiques	Forme cutanée prédominante	Caractéristiques cliniques
Anti-topoisomérase I (ATA)	Diffuse	Fibrose pulmonaire (>70%) Crise rénale sclérodermique Atteinte cardiaque spécifique Atteinte digestive Rétractions tendineuses
Anti-centromère (ACA)	Limitée	Hypertension artérielle pulmonaire, calcinose
Anti-ARN polymérase III (ARA)	Diffuse	Extension rapide de la sclérose cutanée Crise rénale sclérodermique Cancer (sein ++, poumon, hémopathies)

Sobanski V. et al., Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis: new data from a French cohort and a systematic review and meta-analysis, *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66 : 407-417
Igusa T et al. Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer. *Ann Rheum Dis*, 2016, 77 : 1179-1186
Lassere M et al., Malignancies in patients with anti-RNA polymerase III antibodies and systemic sclerosis: analysis of the EULAR scleroderma trials and research cohort and possible recommendations for screening, *J Rheumatol*, 2017, 44 : 659-647

Différences ethniques

Les afro-américains seraient plus à risque d'ulcères digitaux (facteur prédictif de mortalité) et de troubles pigmentaires

Les anticorps anti-centromère, plus fréquemment associés à la forme cutanée limitée, sont plus fréquents chez les caucasiens que chez les hispaniques et afro-américains

Ces observations suggéreraient que la population noire soit plus à risque de forme grave

A contrario, une hypothyroïdie associée est plus fréquemment retrouvée dans les populations blanche et hispanique que noire

Reveille JD, Fischbach M, McVearney T, et al. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: A comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2001;30:332-346.

Points clés

Réduction significative de la survie avec pronostic gravé par la forme cutanée, les atteintes viscérales, le risque de cancer et le type d'auto-anticorps

↳ La forme diffuse est plus grave (surtout si l'extension cutanée est rapide), liée à la PID, 1ère cause de mortalité. La forme limitée est plutôt à risque d'HTAP

↳ Atteintes viscérales : PID > HTAP > cardiopathie > crise rénale sclérodermique (anciennement première cause de mortalité)

↳ Terrain : âge, sexe masculin, ethnique

↳ Risque plus élevé de cancer, surtout si anti-ARN pol III : cancer du sein, cancer du poumon, hémopathies

↳ Risque d'HTAP si anti-centromères et de PID si anti-Sci70+

Sclérodermie systémique

BILAN INITIAL ET SUIVI

Plan

- A. Bilan initial
- B. Suivi

A- Bilan initial

Bilan biologique systématique recommandé

- NFS
- Réticulocytes, schizocytes, haptoglobine, LDH
- Ionogramme, créatinémie, uricémie, CRP
- Glycémie à jeun, calcémie, phosphorémie
- Albuminémie, bilan hépatique
- CPK
- BU +/- ECBU, rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon
- NT-pro BNP
- Ferritine
- Vitamines B12/B9
- Anticorps anti-nucléaires, anti-ADN natif, anti-antigènes nucléaires solubles avec recherche toute particulière des anticorps spécifiques de la SclS: anti-centromère, anti-topoisomérase 1 et anti-ARN polymérase III
Selon les laboratoires : Dot Sclérodémie possible avec recherche des anticorps non classiques (anti-Th/To, Antifibrillarine, anti-NOR90)

HAS : protocole national de diagnostic et de soins révision 2017 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/prod_sclerodemie_vsb.pdf

Recherche de maladies associées selon le contexte

Hypothyroïdie parthyroïdite de Hashimoto : TSH et T4L

En cas d'hypothyroïdie : Ac anti-thyropéroxydase éventuellement complétée par une échographie thyroïdienne

Syndrome de Sjögren (syndrome sec) : Ac anti-SSA (60 KDa), facteurs rhumatoïdes. Débit salivaire non stimulé. Biopsie des glandes salivaires accessoires. Echographie des glandes parotides *si parotidomégalie*. Examen ophtalmologique avec test de Schirmer. Examen gynécologique

Cholangite biliaire primitive (prurit et/ou ictère) : Bilan hépatique. Ac anti-mitochondries de type M2, Ac anti-GP210. Echographie hépato-biliaire. Bili-IRM. Ponction biopsie hépatique en seconde intention

D'autres maladies systémiques peuvent beaucoup plus rarement être associées comme le lupus systémique (Ac anti-ADN natifs, Ac anti-5m, complément), le syndrome des anti-phospholipides (Ac anti-cardiolipines, Ac anti-beta2GP1, anticoagulant circulant), la polyarthrite rhumatoïde (Ac anti-CCP), les myosites auto-immunes (DOT-myosite si signes musculaires) ou la cryoglobulinémie

Examens systématiques

- Electrocardiogramme (ECG)
- Echocardiographie (ETT)
- TDM thoracique haute résolution avec injection (*si possible Low dose, injection d'iode uniquement lors du bilan initial pour distinguer l'artère pulmonaire ; l'étude du parenchyme ne nécessite pas d'injection*)
- Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR): spirométrie avec mesure de la DLCO
- Radiographies des mains : *recherche acro-ostéolyse, érosions, pincements articulaires, calcinose infra-clinique*

Selon symptômes

- **En cas de symptômes cardio-respiratoires** : test de marche de 6 minutes et gaz du sang (attention vérifier avant l'absence d'occlusion de l'artère ulnaire avant de réaliser la ponction artérielle car risque de provoquer une ischémie de la main), CS PNEUMOLOGIQUE
- **En cas de palpitations, lipothymie ou syncope** : holter-ECG sur 24h et CS CARDIOLOGIQUE
- **En cas de symptômes digestifs hauts** : Endoscopie (EOGD), manométrie œsophagienne, CS GASTROENTEROLOGIQUE
- **En cas de problème sphinctérien anal** : discuter la manométrie anorectale et l'échographie endorectale
- **Si myalgies** : électromyogramme et IRM musculaire +/- biopsie musculaire (si myolyse avec déficit musculaire)

- *Si perte de poids, signes de dénutrition, mauvais équilibre alimentaire : consultation et évaluation nutritionnelle*
- *Prise en charge psycho-émotionnelle à proposer à tous*

Dépistage d'un cancer associé

En cas de ScS avec Ac anti-ARN polymérase III et tout particulièrement chez les patients âgés d'au moins 60 ans avec forme cutanée diffuse évoluant depuis moins de 3 à 5 ans

Examens non invasifs de dépistage :

- Cancer gynécologique (sein, ovarien, utérin) : mammographie, frottis cervico-utérin, échographie pelvienne
- Dosage du PSA chez l'homme
- Hemocult[®]

La durée de cette surveillance n'est pas définie, même si le risque accru de développer un cancer n'est pas démontré après les 2-3 ans qui suivent le diagnostic. En pratique : pendant 3 ans

La place d'examens plus complets ou plus invasifs à la recherche d'une néoplasie (scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien et TEP-Scanner) n'a pas été étudiée et ne fait pas l'objet de recommandations à ce jour.

En pratique : il est possible de réaliser un scanner CTAP et/ou PET-TDM au moins 1 fois, au moment du diagnostic initial chez les patients anti-ARN polymérase III positifs

B- Suivi

Suivi clinique : fréquence des consultations

Forme cutanée diffuse diagnostiquée il y a moins de 3 ans : trimestrielle

NB : Forme cutanée diffuse diagnostiquée il y a moins de 3 ans ou facteur de risque de crise rénale sclérodermique : surveillance accrue de la pression artérielle

Forme cutanée limitée en l'absence d'atteinte viscérale : semestrielle

Sinon au moins annuelle

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

Suivi biologique au moins 1 fois/an

- NFS
- Réticulocytes, schizocytes, haptoglobine, LDH
- Ionogramme, créatinémie, uricémie, CRP
- Glycémie à jeun, calcémie, phosphorémie
- Albuminémie, bilan hépatique, électrophorèse des protéines
- CPK
- BU +/- E-CBU, rapport protéinurie/créatinurie sur échantillon
- NT-pro BNP
- Ferritine
- Vitamines B12/B9
- TSH
- AAN et recherche de leur spécificité antigénique nucléaire si initialement négative

Bilan des complications

Généralement annuel voire plus fréquemment selon les symptômes cliniques

- **EFR avec mesure de la DLCO**
- TDM thoracique *en cas de modification clinique, d'aggravation fonctionnelle, d'exacerbation inexpliquée de la PID mais non réalisé de façon systématique*
- CS PNEUMOLOGIQUE en fonction des résultats
- **ECG**
- **CS CARDIOLOGIQUE avec ETT (évaluation « classique » + mesure de la VIT et de la PAPs)**
- CS GASTROENTEROLOGIQUE avec EOGD *en cas de dysphagie, aggravation RGO, hémorragie digestive, anémie ferriprive*
En cas d'endobrachyoesophage : systématique avec rythme établi en fonction de l'histologie
En cas d'estomac pastèque : surveillance endoscopique tous les 3 ans
- **Suivi du poids** : Si perte de poids, signes de dénutrition, mauvais équilibre alimentaire : consultation et évaluation nutritionnelle
- Prise en charge psycho émotionnelle à proposer à tous

Sclérodermie systémique (ScS)

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Généralités

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

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

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

Objectifs de la prise en charge :

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



Plan

- A. Traitement des atteintes cutanées
 1. Syndrome de Raynaud
 2. Ulcères digitaux
 3. Sclérose cutanée
 4. Calcinoses
- B. Traitement des complications viscérales
 1. Pneumopathie infiltrante diffuse
 2. Hypertension artérielle pulmonaire
 3. Atteinte cardiaque
 4. Atteinte digestive
 5. Atteinte articulaire, péri-articulaire et musculaire
 6. Crise rénale sclérodermiforme
 7. Atteinte oro-faciale

A- Traitement des atteintes cutanées

1- Syndrome de Raynaud : mesures générales

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

1- Syndrome de Raynaud : traitements pharmacologiques

En 1^{ère} intention : Inhibiteurs calciques

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

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

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

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

RCP du produit avec éléments pratiques soulignés en rouge

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

- 1/ **Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildenafil, tadalafil) : ils constituent une alternative en cas de phénomène de Raynaud sévère si résistance ou intolérance aux inhibiteurs calciques (Utilisation hors AMM) Dispensation Hospitalière**
- 2/ **ARA 2 (Losartan 50 mg/j) ou IEC (Enalapril 20 mg/j) : peuvent être proposés en cas d'intolérance aux inhibiteurs calciques**
 - Problème de tolérance tensionnelle
- 3/ **Fluoxétine 20mg/j (Utilisation hors AMM) : est citée dans les recommandations EULAR 2017 comme une alternative en cas d'échec ou d'intolérance aux vasodilatateurs**

2- Ulcères digitaux : traitement local

Objectif : obtenir la cicatrisation et traiter les surinfections

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

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

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

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

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

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

2- Ulcères digitaux : traitement préventif des récurrences

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

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

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

RCP du produit avec éléments pratiques soulignés en rouge

3- Sclérose cutanée

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

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

2/Cyclophosphamide (hors AMM)

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

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

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

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

3- Sclérose cutanée

3/Mycophenolate mofetil

Il n'y a pas d'étude directe de l'utilisation du MMF comme traitement de fond de la ScS mais on dispose d'études observationnelles et d'études contrôlées dans l'atteinte pulmonaire

Le groupe de travail du PNDIS considère que le MMF est un traitement de fond envisageable dans les formes cutanées diffuses de ScS avec ou sans atteinte pulmonaire

La dose recommandée de MMF est de 2 à 3 g/jour en traitement d'attaque (*utilisation hors AMM*)

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

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

Indication sur l'atteinte cutanée diffuse:

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

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

4- Calcinoses sous-cutanées

Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité

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

B- Traitement des complications viscérales

1- Pneumopathie interstitielle diffuse

Progression évaluée sur les 24 derniers mois :

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

Sévérité évaluée par classification de Goh :

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

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

Ne pas oublier !

- > **Arrêt total et définitif du tabac** en évitant le tabagisme passif
- > **Vaccinations** : il est recommandé de faire réaliser la vaccination antigrippale annuelle et de réaliser la vaccination anti-pneumococcique (vaccin 13-valent suivi au moins 2 mois plus tard du vaccin 23-valent) chez tous les patients ayant une PID confirmée
- > **Optimisation du traitement du reflux gastro-œsophagien**
- > **Oxygénothérapie** : comme pour les autres causes d'insuffisance respiratoire chronique, on recommande l'oxygénothérapie de longue durée en cas d'insuffisance respiratoire grave définie par une PaO₂ \leq 55 mmHg (7,3 kPa) ou s'il y a une PaO₂ entre 55 et 60 mmHg (7,3-8,0 kPa) avec au moins un des critères suivants : polyglobulie (hématocrite > 55 %), signes d'hypertension pulmonaire, signes d'insuffisance cardiaque droite
- > **Rééducation et réadaptation respiratoire +++**
- > **Traitement de la toux** : il n'y a pas de recommandation précise concernant le traitement de la toux associée à la PID. La première approche est de s'assurer qu'elle n'est pas liée au RGO. Il n'y a pas d'étude concernant les corticoïdes inhalés (utilisation hors AMM) mais ils peuvent être testés au cas par cas
- > **État nutritionnel** : l'état nutritionnel de chaque patient doit être évalué et toute dénutrition corrigée afin d'améliorer les défenses anti-infectieuses

1- Pneumopathie interstitielle diffuse

Objectif : stabilisation de la dégradation de la CVF voire amélioration

1^{ère} intention :

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

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

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

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

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

1- Pneumopathie interstitielle diffuse

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

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

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

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

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

Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380:2518-2528.

1- Pneumopathie interstitielle diffuse

Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

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

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

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

1- Pneumopathie interstitielle diffuse

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

- âge entre 18 et 65 ans ; certaines indications pédiatriques, notamment chez l'adolescent, peuvent être discutées comme options thérapeutiques par un panel d'experts, incluant pédiatres hématologues et spécialistes de la ScS

- SSc limitée ou diffuse répondant aux critères diagnostics proposés par ACR/EULAR 2013 avec :

- Une durée de la maladie depuis les premières manifestations viscérales (cutanées, cardiaques, digestives, pulmonaires ou rénales) hors Raynaud inférieure à 5 ans
- ET un score de Rodnan modifié (mRSS) supérieur à 15
- ET une atteinte viscérale sévère ou s'aggravant sur les 6 derniers mois :
 - atteinte pulmonaire : une DLCO et/ou CVF inférieure à 80% de la valeur théorique et atteinte interstitielle pulmonaire (atteinte bronchiolaire, plages de verre dépoli ou fibrose) sur la radiographie thoracique ou le scanner thoracique à haute résolution en coupes millimétriques
 - atteinte rénale : hypertension artérielle, anomalies urinaires persistantes (protéinurie, hématurie, cylindres), anémie hémolytique micro-angiopathique, insuffisance rénale de novo, toute cause non liée à la SSc ayant été éliminée
 - atteinte cardiaque : troubles du rythme auriculaires ou ventriculaires (épisodes récidivants de fibrillation ou flutter auriculaires)

1- Pneumopathie interstitielle diffuse

Transplantation (cardio)pulmonaire ?

Souvent la dernière solution dans une maladie avancée

Dans les formes de PID avec insuffisance respiratoire sévère malgré les traitements précédemment cités, et en l'absence d'autre atteinte viscérale sévère, une transplantation pulmonaire peut être envisagée.

Les résultats d'une transplantation pulmonaire sont superposables en terme de survie à ceux obtenus pour les patients ayant reçu une transplantation pulmonaire pour une fibrose pulmonaire idiopathique. Un groupe français d'experts a établi la liste des contre-indications absolues ou relatives de la transplantation pulmonaire (/cardiaque) au cours de la ScS

2- Hypertension artérielle pulmonaire

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

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

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

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

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



2- HTAP : Traitements ciblés

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2- HTAP : Traitements ciblés

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

Sildénafil, Tadalafil - AMM

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

Par voie orale

Avantage : aucune surveillance biologique (aucun effet secondaire hépatique)

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

2- HTAP : Traitements ciblés

Dérivés de la prostacycline

Epoprosténol - AMM

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

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

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

Initiation en milieu hospitalier

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

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

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

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

2- HTAP : Traitements ciblés

Dérivés de la prostacycline

Tréprostinil - analogue stable de la prostacycline - hors AMM

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

Selexipag - agoniste sélectif des récepteurs de la prostacycline - AMM

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

Par voie orale, en 2 prises quotidiennes

La stratégie thérapeutique est établie en fonction du **risque de mortalité à 1 an**, lui-même évalué en fonction de facteurs pronostiques (d'après le PND5, selon les recommandations ERS/ESC)

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

2- HTAP : stratégie thérapeutique (PND5)

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

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

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

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

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

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

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

2- HTAP : transplantation pulmonaire

Transplantation pulmonaire

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

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

Envisager un bilan pré-transplantation en cas de :

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

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

3- Atteinte cardiaque

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

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

Bêtabloquants et amiodarone peuvent favoriser fibrose pulmonaire...

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

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

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

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

NB: bêtabloquants aux doses maximales tolérables

4- Atteintes digestives : œsophagite et troubles moteurs œsophagiens

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

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

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

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

Les **prokinétiques** : métoclopramide et dompéridone sont à discuter, mais avec prudence et à posologie minimale, en surveillant de près les risques d'effets indésirables de ces traitements (risque d'allongement du QT pour la dompéridone).

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) double dose

Dilatations endoscopiques en cas de sténose peptique

4- Atteintes digestives : gastroparésie et estomac pastèque

Gastroparésie

Fractionnement des repas +/- alimentation mixée

Régime à faible teneur en résidus, supplémentation vitaminique

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

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

Estomac pastèque

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Traitement endoscopique : plasma Argon, laser ND-YAG

4- Atteintes digestives : atteinte intestinale

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

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

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

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

La prise en charge nutritionnelle ne doit pas être retardée

Syndrome de malabsorption par colonisation bactérienne chronique du grêle

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

4- Atteinte digestive : atteinte colique, rectale et anale

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

Equipe de nutrition et/ou diététicienne

Médicaments prokinétiques: métoclopramide, dompéridone

Prolapsus rectal et incontinence anale

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

→ rééducation par technique de biofeedback

Prolapsus rectal : traitement chirurgical

5- Atteintes articulaires et péri-articulaires

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

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

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

Penser aux moyens de rééducation :

- Mobilisations articulaires : mobilisations passives et actives, automobilisations, postures et autopostures afin de préserver la mobilité articulaire et de prévenir l'apparition des rétractions musculo-tendineuses
- Renforcement musculaire
- Réadaptation : entraînement aérobie, activité physique adaptée
- Prise en charge en ergothérapie et confection d'orthèses de repos ou actives si besoin

5- Atteinte musculaire

Selon le PNDS :

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

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

Traiter atteintes musculaires authentifiées en imagerie voire documentées histologiquement

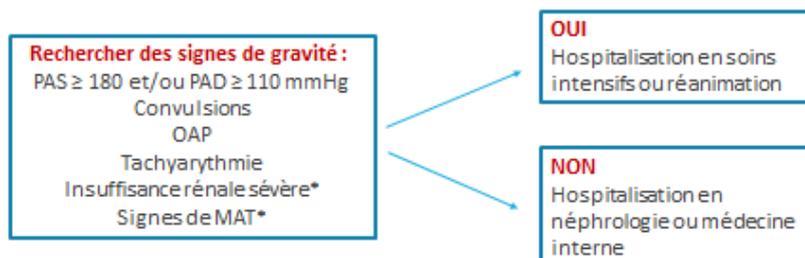
Corticothérapie < 0,5 mg/kg/j + Methotrexate +/- IgIV 2 g/kg en cure mensuelle

6- Atteinte rénale : crise rénale sclérodermique

URGENCE MEDICALE : suspectée devant IRA récente + HTA

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

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



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

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

6- Atteinte rénale : crise rénale sclérodermique

Traitement en soins intensifs ou réanimation

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

La corticothérapie est contre indiquée

PEC de l'hypertension artérielle

Nicardipine ou Uradipil IV
Introduction IEC à faible dose Enalapril 2.5 mg ou Ramipril 1.25 mg
Doublent la dose après 6h en fonction de la réponse tensionnelle
Puis administrer 2 fois par jour : Enalapril 10 mg x 2/j ou Ramipril 5 mg x 2/j

PEC spécifique des signes de gravité :

Convulsions : imagerie cérébrale, traitement anti-épileptique, avis neuro
OAP : diurétiques de l'anse + vasodilatateurs IV
Tachyrythmie : avis cardio
Insuffisance rénale sévère : avis nephro, dialyse en urgence
Signes de MAT : contrôle de la TA

6- Atteinte rénale : crise rénale sclérodermique

Traitement en service de médecine conventionnelle

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

PEC de l'hypertension artérielle

Introduction IEC à durée d'action intermédiaire (ex : Ramipril 5 mg)
Puis administrer 2 fois par jour en fonction de la réponse tensionnelle (ex : Ramipril 5 mg x 2/j)
En cas d'instabilité hémodynamique : IEC à durée d'action courte (ex : Captopril 12.5 mg)
En cas d'intolérance majeure aux IEC : utiliser un ARA2

La corticothérapie est contre indiquée

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

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

Focus : Quelle place pour la corticothérapie ?

1/ **A la phase œdémateuse précoce** (dysfonction endothéliale responsable d'une augmentation de la perméabilité et d'une réaction inflammatoire sans que la fibroprolifération ne se soit encore mise en place) → Les corticoïdes par leur action anti-œdémateuse sont efficaces

2/ **En cas d'atteintes musculaires inflammatoires authentifiées**

3/ **En cas d'atteintes articulaires et périarticulaires** (arthralgies, arthrites et ténosynovites) en cherchant la dose minimale efficace et en y rajoutant au besoin un DMAR

4/ En cas de **Pneumopathie interstitielle diffuse** détectée par TDM haute résolution, sous forme d'opacités en verre dépoli sans fibrose

5/ **En cas d'exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire** (traitement de courte durée)

6/ En cas d'atteinte cardiaque détectée par IRM à type d'**œdème myocardique sans fibrose**

7- Atteinte oro-faciale

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

- o **Laser CO2 et lumière pulsée**: efficacité limitée sur la microstomie (case reports)

7- Atteinte oro-faciale

Greffe autologue de tissu adipeux dans le visage

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

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

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

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

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

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

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

Collection Dr Abellan CHU Conception Marseille



Prise en charge psycho-sociale-professionnelle

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

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

→ **A intégrer dans la prise en charge globale du malade**

- Vérifier la nécessité d'un reclassement professionnel

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

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

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

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

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

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

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

L'ETP permet aux patients d'acquérir et de maintenir des compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique

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

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

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

Bibliographie

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

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

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

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

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

Korn JH et al. Digital ulcers in systemic sclerosis : prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 :3983-3993.

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

Eihai M et al., Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*, 2019 ; 78 : 979-98

Neodshkevich O et al., A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*, 2006 ; 25 :205-212

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

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

Bibliographie

- Henes J et al., Autologous stem cell transplantation for progressive systemic sclerosis: a prospective non-interventional study from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Disease Working Party. *Haematologica*. 2020; 105
- Pradère P, Tudorache I, Magnusson J. et al. Lung transplantation for scleroderma lung disease: an international, multicenter, observational cohort study *J Heart Lung Transplant*, 2018 ; 37 : 903-911
- Bissell LA, et al., Consensus best practice pathway of the UK systemic sclerosis study group: management of cardiac disease in systemic sclerosis, *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 36 : 912-921
- Fernández Morales A, et al., Cardiac tamponade and severe pericardial effusion in systemic sclerosis: report of nine patients and review of the literature, *Int J Rheum Dis*, 2017, 20 :1582-1592
- Blagojevic J, et al., Is there today a place for corticosteroids in the treatment of scleroderma? *Autoimmun Rev*. déc 2019;18 :102403.
- Trang G et al., Corticosteroids and the risk of scleroderma renal crisis: a systematic review, *Rheumatol Int*, 2012, 32 : 643-633
- Penn H. et al., Targeting the endothelin axis in scleroderma renal crisis: rationale and feasibility, *QJM*, 2013, 106 : 839-848
- Dumas A et al., Fat Grafting for Treatment of Facial Scleroderma, *Clinics in Plastic Surgery*, 2020, 47 : 153 – 163
- Gheisari M et al., Autologous Fat Grafting in the Treatment of Facial Scleroderma, *Dermatology Research and Practice*, 2018
- Aibilia JB et al., Small mouth...big problems? A review of scleroderma and its oral health implications, *Journal of the Canadian Dental Association*, 2007, 73 : 831–836

Bibliographie

- Comstedt LR et al., Improvement of microstomia in scleroderma after intense pulsed light: A case series of four patients, *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 2012, 14 : 102–106
- Bennani I et al., Improvement of Microstomia in Scleroderma after Carbon Dioxide Laser Treatment, *Case Reports in Dermatology*, 2016, 8 : 142–150
- Del Rosso A et al., In systemic sclerosis, anxiety and depression assessed by hospital anxiety depression scale are independently associated with disability and psychological factors, *BioMed Res Int*, 2013, 2013 : 307493-8
- Van den Hombergh WMT et al., Hit hard and early: analysing the effects of high-dose methylprednisolone on nailfold capillary changes and biomarkers in very early systemic sclerosis: study protocol for a 12-week randomised controlled trial, *Trials*, 2018, 19 : 449
- Bruni C. et al., Vascular leaking, a pivotal and early pathogenetic event in systemic sclerosis: should the door be closed?, *Front Immunol*, 2018, 9 : 2043
- Bournia VK et al., Update on assessment and management of primary cardiac involvement in systemic sclerosis, *J Scleroderma Relat Disord*, 2018, 3 : 53-63
- Pingitore A, et al., Early detection of myocardial and pulmonary oedema with MRI in an asymptomatic systemic sclerosis patient: successful recovery with pulse steroid, *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52 : 1920-1921
- Ayoub R, Saba SC. Treatment of Linear Scleroderma "En coup de Sabre" with Single-Stage Autologous Fat Grafting: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of cosmetic dermatology*. 2020.
- Sautereau N, Dumas A, Trulliet R, et al. Efficacy of Autologous Microfat Graft on Facial Handicap in Systemic Sclerosis Patients. *Plastic and reconstructive surgery: Global open*. 2016;4:e660-e660.

C- Morphées

Morphées

DEFINITIONS ET ASPECTS CLINIQUES

Plan

- A. Définitions, classification et épidémiologie
- B. Manifestations cutanées : différents aspects cliniques
 - 1. Morphées en plaques
 - a) Morphées en (grandes) plaques circonscrites
 - b) Atrophodermie de Pierini et Pacini
 - c) Morphées nodulaires ou chéloïdiennes
 - d) Morphées bulleuses
 - 2. Morphées linéaires
 - a) Sclérodermie en bande des membres
 - b) Sclérodermie « en coup de sabre »
 - c) Hémiatrophie faciale progressive de Parry-Romberg
- C. Manifestations extra-cutanées

A- Définitions, classification et épidémiologie

1- Définitions

Du grec morphée= forme
Regroupe différentes manifestations dermatologiques

Point commun

Induration de la peau = sclérose clinique, sans cause reconnue
Correspondant à une **fibrose du derme +/-** des tissus sous-jacents sur le plan **histologique**

En anglais, elles sont dénommées « formes localisées de sclérodermie » (« localized scleroderma »)
Il est préférable de ne pas employer le terme de « sclérodermie localisée » pour éviter la confusion avec les sclérodermies systémiques de forme cutanée limitée, au pronostic différent (cf partie 1)

Sclérose = induration de la peau, devenant « difficile à pincer »

Collection Pr Barbis - CHU Nord Marseille



2- Classification

Les morphees sont classées en fonction de la forme des lésions, leur extension et la profondeur de la sclérose.
Il existe essentiellement 2 entités : en plaques ou linéaires. La troisième est exceptionnelle.

Différents types de lésions cutanées peuvent s'associer chez un même malade

Morphees en plaques	Morphees linéaires	Morphee généralisée
Superficielles <ul style="list-style-type: none">Grandes plaques (forme commune)Diffuses (atteinte > 30% de la surface corporelle)Atrophodermie de Pasini et Pierini	<ul style="list-style-type: none">Morphee en bande sur les membres ou sur le troncFormes monoméliques, diméliques, hémicorporellesMorphee en coup de sabre au visageAtrophie hémifaciale de Parry-Romberg	Atteinte de toute la surface corporelle avec respect inconstant des extrémités (tête, mains, pieds) et des aréoles mammaires
Profondes <ul style="list-style-type: none">Forme communeForme chéloïdienne		Exceptionnelle, de pronostic grave

D'après J-H. Saurat et al., Dermatologie et infections sexuellement transmissibles 6ème édition, Elsevier Masson, 2017

3- Epidémiologie

Peu d'études épidémiologiques sont disponibles

Incidence estimée à 4 à 27 cas par million d'habitants par an
Prédominance féminine, sex ratio 2,6 à 6 pour 1

Prédominance de **formes linéaires (> 60%) chez l'enfant**, apparaissent entre 2 et 14 ans
Prédominance de **formes en plaques (> 60%) chez l'adulte**, apparaissent entre 40 et 50 ans

Contexte familial de **maladies auto-immunes** dans plus de 10% des cas
Facteur traumatique préalable dans 15% des cas

Knobler S et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin. Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017, 31 : 1401-1424
Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. J Am Acad Dermatol 2011; 64: 217-228

B- Manifestations cutanées

DIFFÉRENTS ASPECTS CLINIQUES

1- Morphées en plaques

a) Morphées en (grandes) plaques circonscrites = forme commune

Variante la plus fréquente

Peut survenir à tout âge, avec un **pic de fréquence entre 20 et 50 ans**

Nombre et localisation des plaques variables : **généralement 1 à 10 lésions**, mesurant de 3 à 15 cm dans la forme la plus courante
On parle de forme diffuse lorsque plus de 30% de la surface corporelle est atteinte

Variante superficielle (limitée à l'épiderme et au derme)
ou profonde avec extension possible au fascia, muscle voire à l'os

Le préjudice est essentiellement esthétique : *risque d'hypotrophie mammaire séquellaire par exemple*

Collection Pr Delaporte CHU Nord Marseille





Les lésions sont souvent localisées sur les zones de pression
Collection Pr Delaporte CHU Nord Marseille



Les lésions sont souvent localisées sur les zones de pression : pli sous-mammaire, région lombaire

Collection Pr Delaporte CHU Nord Marseille



Elles débutent par une macule rose-lilas souple = stade inflammatoire

Collection personnelle CH Avignon



Collection Pr Delaporte CHU Nord Marseille



Collection personnelle CH Avignon

Puis elles s'étendent de manière centrifuge, le centre prenant un aspect blanc-nacré et scléreux à la palpation = stade scléreux
La présence d'une aréole rose mauve appelée « lilac ring » est le témoin de la persistance de l'évolutivité des lésions

La plaque blanc nacré se stabilise ou régresse en laissant une atrophie et/ou une pigmentation résiduelle séquellaire, avec perte des structures annexielles (*aspect glabre et anhidrotique*)
NB : sur le cuir chevelu, il persiste une alopecie cicatricielle



Collection Pr Delaporte CHU Nord Marseille

1- Morphées en plaques

b) Atrophodermie de Pierini et Pasini

Forme superficielle

Souvent chez l'adolescent ou l'adulte jeune

Prédominance sur le tronc et les extrémités

Plaques très peu scléreuses, non indurées

D'emblée atrophiques et hyperpigmentées (parfois hypopigmentées ou couleur peau normale)

Stabilisation voire régression spontanée en quelques mois ou années

1- Morphées en plaques

c) Morphée nodulaire ou chéloïdienne

Forme profonde, rare
Peut atteindre le fascia et les muscles sous-jacents

d) Morphées bulleuses

Rares
Lésions bulleuses sur base indurée
Décollement sous-épidermique avec dilatations lymphatiques sous-jacentes le plus souvent

Rencic A, Goyal S, Mofid M et al. Bullous lesions in scleroderma. Int J Dermatol 2002 ; 41: 333-339.

2- Morphées linéaires

a) Sclérodémie en bande des membres ou du tronc

Sur un ou plusieurs membres voire un hémicorps
Début proximal sous la forme de **bandes scléroatrophiques** de 2 à 5 cm de large
Extension progressive selon les lignes de Blaschko vers les extrémités



Morphée linéaire en bande des membres inférieurs

Collection Pr Barbis CHU Nord
Marseille

2- Morphées linéaires

b) Sclérodémie en « coup de sabre »

Début sur le front sous forme d'une bande paramédiane, blanche ou brune, de 1 à 3 cm de large

Cette bande, à base supérieure, déborde sur le cuir chevelu, responsable d'une alopecie cicatricielle

L'atrophie associée à la sclérose cutanée est responsable d'une dépression « en coup de sabre »

Elle peut se prolonger vers la joue, les gencives, le maxillaire et les lèvres

Pic de fréquence : entre 7 et 8 ans



Collection Pr Delaporte CHU Nord Marseille

2- Morphées linéaires

c) Atrophie hémifaciale progressive de Parry-Romberg

Début, généralement avant l'âge de 20 ans ; plutôt chez la femme

Atteinte de toute une moitié du visage responsable d'une asymétrie par atrophie progressive : de l'hypoderme, des muscles, des cartilages, des os et de la langue



Atrophie hémifaciale
Collection Pr Delaporte CHU Nord Marseille



B- Manifestations extra-cutanées

Manifestations extra-cutanées

Présentes dans 20 à 70% des cas

Plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte

Le plus souvent secondaires à l'atteinte cutanée

Parfois simultanées, exceptionnellement antérieures

Manifestations extra-cutanées

Atteinte des muscles et des tendons = morphée pansclérotique

- Dans toutes les formes profondes, particulièrement si linéaires
- Crampes, myalgies, déficit musculaire
- Sur l'avant-bras, l'atteinte du fascia se traduit par des **veines trop bien visibles**



Atteinte articulaire

- Oligoarthrite > polyarthrite
- En relation topographique avec l'atteinte cutanée dans ¾ des cas



Atteinte osseuse

- **À redouter** en cas d'atteinte linéaire des membres chez l'enfant
- Hyperostose linéaire en coulée (mélorhéostose), fractures, atrophie osseuse responsable d'un retard de croissance



Manifestations extra-cutanées

Atteinte neurologique

En cas de morphée "en coup de sabre" et/ou d'atrophie hémifaciale de Parry-Romberg

Epilepsie, céphalées ou migraines, déficit intellectuel
Névralgies du trijumeau, paralysie faciale
Neuropathie périphérique



IRM cérébrale, anormale dans 90% des cas chez les patients symptomatiques, et souvent chez les patients asymptomatiques :

- Hypersignaux T2 de la substance blanche sous-corticale, du corps calleux, des noyaux gris centraux et des méninges
- Atrophie cérébrale, homolatérale à l'atteinte cutanée avec respect de la ligne médiane
- Anomalies vasculaires évocatrices de vasculite (*rare*)
- Calcifications, *fréquentes*

Kister L, Inglesse M, Laxer RM, Herbert J. Neurologic manifestations of localized scleroderma : a case report and literature review. Neurology 2008 ; 71:1538-1545.

Manifestations extra-cutanées

Atteinte ophtalmologique

En cas de morphée "en coup de sabre" et/ou d'atrophie hémifaciale de Parry-Romberg

Anomalies des cils et des paupières, myosite des muscles de l'orbite, névrite optique, uvéite antérieure, épisclérite, glaucome, xérophtalmie, kératite, strabisme

→ **Corrélation entre atteinte ophtalmologique et neurologique**



Atteinte dentaire



Atteinte pulmonaire

Syndrome restrictif engendré par l'atteinte cutanée thoracique, notamment en cas de morphée généralisée, avec risque vital



Zannin ME, Martini G, Athreya BH et al. Ocular involvement in children with localised scleroderma : a multi-centre study. Br J Ophthalmol 2007 ; 91:1311-1314.

Conclusion

- Différentes manifestations dermatologiques ayant en commun une **sclérose clinique** (= induration de la peau) correspondant à une **fibrose sur le plan histologique**
- Essentiellement 2 types de morphées: **en plaques, prédominant chez l'adulte**, et **linéaires, prédominant chez l'enfant**
- **Morphée en grande plaque** = forme commune : évolution centrifuge avec **centre scléreux et aréole rose mauve** appelée « **lilac ring** », **témoin de l'évolutivité des lésions**. Possible atrophie et/ou hyperpigmentation séquellaire.
- Parmi les formes linéaires :
 - **Morphées en bande des membres et du tronc** qui évoluent de la région proximale à distale suivant les lignes de Blaschko
 - **Morphées en coup de sabre** sur le visage. Atteinte annexielle avec risque d'alopecie cicatricielle
- **Manifestations extra-cutanées** plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte, **dans les formes profondes** : atteinte osseuse (risque de retard de croissance), articulaire, musculaire, ophtalmologique, neurologique

Morphées

DIAGNOSTIC ET BILAN INITIAL

Plan

- A. Diagnostic
 1. Histologie
 2. Diagnostic différentiel

- B. Bilan initial
 1. Bilan biologique
 2. Auto-anticorps
 3. Examens complémentaires

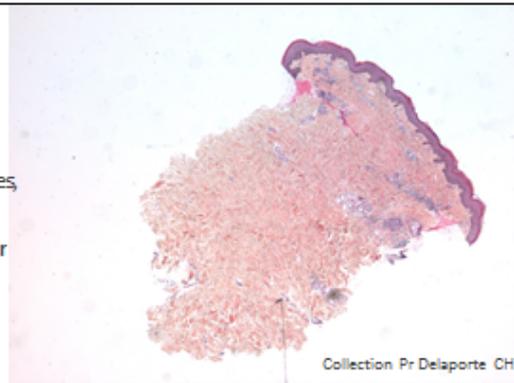
A. Diagnostic

1- Histologie

La biopsie cutanée est utile en cas de doute diagnostique ou lorsqu'un traitement systémique est envisagé
En pratique : à réaliser systématiquement pour confirmer le diagnostic

Elle montre :

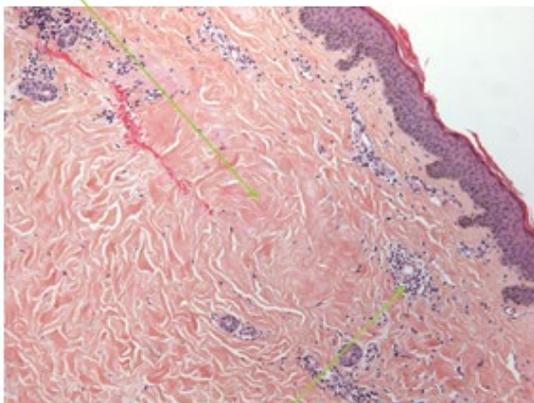
- une sclérose diffuse du derme avec horizontalisation et épaissement des faisceaux de collagène
- extension des fibres collagènes à l'hypoderme et aux annexes, responsable de leur atrophie
- Disparition des lobules graisseux normalement situés autour des glandes sudorales



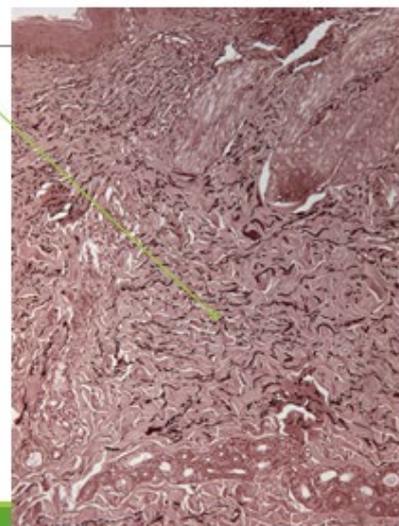
Collection Pr Delaporte CHRU Lille

Xie Y, Zhang X, Wakasugi S et al. Immunohistochemical characterization of the cellular infiltrate in localized scleroderms. Int J Dermatol 2008 ; 47:438-442.

Horizontalisation et épaissement des faisceaux de collagène



Épaississement et fragmentation des fibres élastiques (coloration à l'orcéine)



Collection Pr Delaporte CHRU Lille

Infiltrat lymphocytaire ou lymphoplasmocytaire périvasculaire, dans la phase précoce, surtout dans la zone du lilac ring

2- Diagnostic différentiel

Morphées en plaques	Morphées linéaires	Formes annulaires
Acrodermatite chronique atrophiante (Pick Herxheimer) Nécrobiose lipidique Lipodystrophie insulinaire Lipogranulome sclérosant Lipoatrophies (Gowers, corticoïdes) Lichen scléroatrophique cutané Radiodermite Lymphangite carcinomateuse CBC sclérodermiforme → y penser au visage après 40 ans Naevus de Becker Vitiligo Porphyrie cutanée tardive Syndrome AESOP Granulome annulaire interstitiel	Acrodermatite chronique atrophiante (Pick Herxheimer)	Hypodermite de jambe (insuffisance veineuse) Lichen scléroatrophique Kératodermies héréditaires Lipomatose symétrique des mains Brides congénitales

D'après J-H. Saurat et al., Dermatologie et infections sexuellement transmissibles 9^{ème} édition, Elsevier Masson, 2017

Lichen scléro-atrophique et morphee

La lésion élémentaire du lichen scléreux cutané est une papule blanc nacré, brillante souvent un peu déprimée, parfois entourée d'une aréole érythémateuse. Elles se regroupent en plaques à bords émiettés avec éléments punctiformes ou lenticulaires à la périphérie, caractéristiques. Une induration est possible mais superficielle

Localisations préférentielles : racine des membres, cou, dos

Parfois, lichen scléro-atrophique et authentiques morphées s'associent chez un même patient.

La distinction entre morphee et lichen scléreux cutané est parfois difficile pour le clinicien : on parle de sclérolichen ou white spot disease

Lutz V, Francès C, Bessis D, et al. High Frequency of Genital Lichen Sclerosus in a Prospective Series of 76 Patients With Morphea: Toward a Better Understanding of the Spectrum of Morphea. *Archives of Dermatology*. 2012;148:24-28.



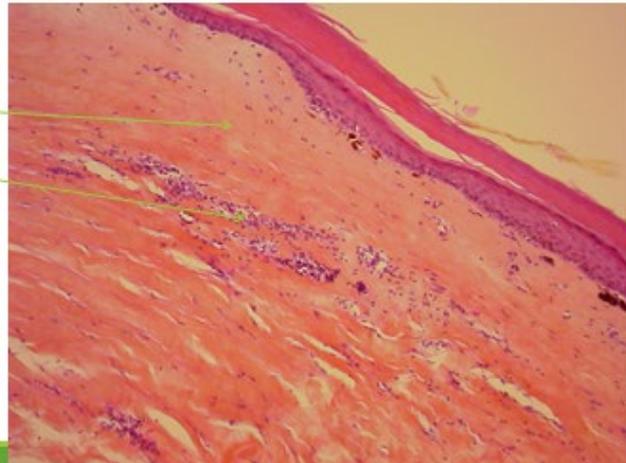
Lichen scléreux cutané : atteinte des racines des membres inférieurs
Collection Pr Delaporte CHU Nord Marseille



Lichen scléro-atrophique et morphée

Le biopsie cutanée permet de faire la différence :

- Atteinte du derme superficiel dans le lichen scléro-atrophique
 - bande hyaline acellulaire
 - infiltrat en bande lymphocytaire atteignant l'épiderme de part et d'autre de la bande hyaline en périphérie de la lésion
- Atteinte du derme profond (et de l'hypoderme) dans les morphées



Lichen scléreux cutané
Collection Dr Grallier CH Aix-en-Provence

Association avec la fasciite à éosinophiles

Une fasciite à éosinophiles (de Shulman) est associée à des lésions typiques de morphées dans 19 à 41% des cas

Pour certains, elle est considérée comme une **forme de morphée profonde** alors que pour d'autres, il s'agit de 2 entités individualisables, aux étiologies différentes

Onajin O et al., Clinicopathologic and immunophenotypic features of eosinophilic fasciitis and morphea profunda: a comparative study of 27 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:121-128.
Mertens JS et al., Morphea and eosinophilic fasciitis: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18:481-512.
Watanabe Y, Yamamoto M, Yamamoto T. A case of eosinophilic fasciitis and generalized morphea overlap. *Dermatology online journal.* 2020;26.

Association avec la fasciite à éosinophiles

La fasciite à éosinophiles (de Shulman) se caractérise par une sclérose, de **début brutal après un effort**, touchant les **membres et les flancs**.

La fibrose prédomine dans l'hypoderme et le fascia donnant à la peau un aspect "capitonné".
Les veines sont trop bien visibles: c'est le **signe de la vallée** ou du sillon ("groove sign").

L'hyperéosinophilie, transitoire, n'est pas toujours présente.
Sur le plan histologique : sclérose dans le derme profond, l'hypoderme et le fascia + infiltrat inflammatoire à prédominance péri-vasculaire riche en polynucléaires éosinophiles

Une IRM est préconisée pour évaluer l'extension en profondeur. La corticothérapie générale permet d'améliorer le pronostic fonctionnel.

Fasciite à éosinophiles

Collection Pr Delaporte
CHU Nord Marseille



Fasciite à éosinophiles
Collection Pr Delaporte CHU Nord Marseille

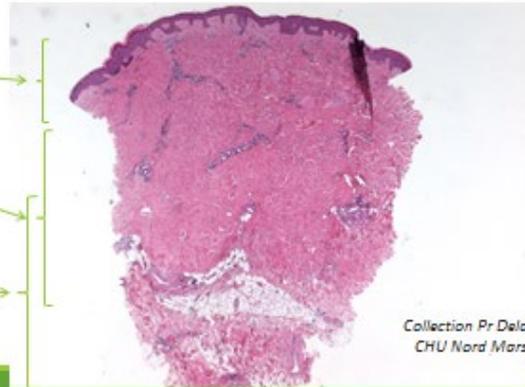


Signe de la vallée ou du sillon ("groove sign")
Collection Pr Delaporte CHU Nord Marseille

Un spectre continu ? Ou des entités distinctes ?

Le chevauchement possible entre morphées, lichen scléro-atrophique et fasciite à éosinophiles chez un même malade **pourrait** suggérer que ces 3 entités appartiennent à un même spectre, se distinguant les unes des autres, entre autre, par le « compartiment » de la peau atteint :

- Derme superficiel pour le LSA
- Derme profond et hypoderme pour les morphées
- Derme profond, hypoderme et fascia pour la fasciite à éosinophiles



Collection Pr Delaporte
CHU Nord Marseille

B. Bilan initial

1- Biologie

La réalisation d'un bilan biologique est recommandée. Il permet de :

- Rechercher une **maladie auto-immune associée**, plus fréquentes en cas de morphées :
TSH, glycémie à jeun, AAN, anti-phospholipides, facteur rhumatoïde
- Rassurer le malade (**négativité des marqueurs de sclérodémie systémique**) :
AAN, anticorps anti-Sc170, anti-centromère
- Éliminer une forme tardive de maladie de Lyme (*diagnostic différentiel*) : sérologie Borrelia

Il est d'autant plus justifié qu'il s'agit d'une forme diffuse et rapidement extensive.

2- Auto-anticorps

Les **Anticorps anti-nucléaires (AAN)** sont positifs dans 23 à 68% des cas
Leur association à un sous-type de morphee (linéaire vs non linéaire) est variable selon les études..
Ils sont **plus fréquents chez les enfants**

Ils sont habituellement décrits comme n'ayant aucun impact diagnostique ou pronostique

Dans une cohorte prospective de 77 patients (NRCOS) en 2018 :

Les **AAN** positifs augmenteraient le risque de rechute

Les **anticorps associés à la ScS** (Scl-70, U3RNP, PM-Scl, anti-centromère) sont présents dans 6-16% des cas → ils sont non significatifs pour retenir le diagnostic de ScS mais seraient **corrélés à la sévérité de la maladie** (atteinte musculo-articulaire, atteinte cutanée douloureuse)

Morphee = véritable maladie auto-immune avec auto-anticorps circulants et atteinte des tissus profonds

Khali S, Terek KS, Mizise E, Liu C, Asakura K. Autoantibodies in Morphea: An Update. *Fronters in Immunology*. 2019;10:1487.

Cherama JW et al. Morphea in adults and children cohorts: clinical characteristics, clinical significance of autoantibodies in morphea. *JAMA Dermatol*. 2019; 149:1199-103

Kubinski KL, Zylber CK, Terek KS. Prediction of disease relapse in a cohort of pediatric patients with localized scleroderma. *Br J Dermatol*. 2019; 180:1183-9

2- Auto-anticorps

Anticorps anti-histone : associés au nombre de lésions, à leur étendue et à l'atteinte musculaire

Plus fréquents en cas de morphee linéaire

Ils semblent associés à la sévérité de la maladie mais pas au risque de rechute

Anticorps a-ssDNA (simple brin) : ils semblent associés à l'atteinte articulaire et à l'activité de la maladie

En cas de positivité de ces 2 types d'auto-anticorps : **forme plus sévère** avec atteinte articulaire, musculaire et du fascia

Donc en cas de présence d'un de ces 3 types d'auto-anticorps (Anticorps associés à la ScS, anti-histone ou anti-ADN simple brin)

→ il est recommandé de pratiquer un examen rhumatologique, voire la réalisation d'une IRM, et un suivi rapproché

3- Examens complémentaires

Comme vu précédemment dans la partie sur les manifestations cliniques, les **manifestations extra-cutanées** surviennent dans les cas de **morphees linéaires et/ou profondes**

Il convient donc, devant une morphee linéaire et/ou profonde de pratiquer des examens pour rechercher une atteinte extra-cutanée:

Chez l'enfant : bilan annuel souhaitable

Chez l'adulte : fonction de l'interrogatoire et de l'examen clinique

3- Examens complémentaires : pour la pratique

MORPHÉES "TÊTE ET COU"

En coup de sabre et/ou atrophie hémifaciale de Parry-Romberg

Penser à :

IRM cérébrale

Consultations avec ophtalmologue, neurologue et dentiste



MORPHÉES PROFONDES/LINEAIRES SUR UN MEMBRE OU LE TRONC

Penser à :

IRM pour évaluer une atteinte musculosquelettique occulte car l'examen clinique peut sous-estimer l'activité, l'extension et la profondeur des lésions et priver le patient d'un éventuel traitement

En cas de suspicion de myosite : dosage des CPK
En cas de suspicion d'arthrite/synovite : consultation avec rhumatologue



Abbott M, O'Brien JC, Seidman S, et al. A cross-sectional comparison of magnetic resonance imaging findings and clinical examination in patients with morphea. *J Am Acad Dermatol*. Published online April 1, 2020.

Butcher EP, Horton DS, Spelman M, Finkel T, Avonil LW. Musculoskeletal MRI findings of juvenile localized scleroderma. *Pediatr Radiol*. 2017;47:442-448.

Conclusion

- Pratiquer une **biopsie systématiquement** pour confirmer le diagnostic : sclérose diffuse du derme profond avec horizontalisation et épaissement des faisceaux de collagène avec extension à l'hypoderme et aux annexes
- Permet de faire la **différence avec le lichen scléro-atrophique** qui est parfois difficile à distinguer cliniquement (atteinte du derme superficiel)
- Il est recommandé de réaliser un **bilan biologique** comportant, entre autre, la TSH et les AAN pour rechercher une **maladie auto-immune associée**
- En cas de morphées « tête et cou » : **IRM cérébrale, consultation auprès d'un neurologue, ophtalmologue et dentiste**
- En cas de morphée **profonde en bande des membres ou du tronc** : **IRM** pour rechercher une atteinte musculo-squelettique occulte

Morphées

PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

Plan

- A. Physiopathologie
- B. Facteurs prédisposants
- C. Morphées et cancer

A- Physiopathologie

Un ligand inconnu activerait les cellules dendritiques de la peau → responsable de la sécrétion d'interféron (IFN)

Les cellules dendritiques activées activeraient à leur tour les lymphocytes T et B via leur site majeur d'histocompatibilité, entraînant :

- la production d'autoanticorps par les lymphocytes B
- la production de molécules d'adhésion (ICAM-1 et VCAM-1) par les cellules endothéliales permettant le recrutement de cellules de l'immunité
- la production de cytokines d'abord Th1 pro-inflammatoires (IFN, IL-1, TNF) puis Th2 pro-fibrotiques (IL-4, 6, 8)

→ Les cytokines pro-fibrotiques produites en excès (IL-4 et TGFβ) stimulent la prolifération des fibroblastes et la production de matrice extra-cellulaire à l'origine de la fibrose

Bades I et al., Pathogenesis and therapeutic approaches for improved topical treatment in localized scleroderma and systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2009, 48:213-21.
Osmole-Mankowska A et al., The role of dendritic cells and regulatory T cells in the pathogenesis of morphea. *Cent Eur J Immunol*, 2015, 40:103

A- Physiopathologie

- Rôle de miR-483-5p
La surexpression du micro-RNA miR-483-5p conduit à une diminution de l'expression de Fli-1 (suppresseur de la transcription du collagène) → rôle dans la formation de la fibrose à la phase précoce
- Les cellules dendritiques CD34+ sont responsables de la cicatrisation normale de la peau
Or dans les morphées, elles se transformeraient en myofibroblastes exprimant l'actine muscle lisse (SMA)

La mesure de perte d'expression de CD34 par les cellules dendritiques pourrait être un marqueur prédictif d'extension et de sévérité des morphées

Chourfi E, Servaes NH, Bekker CPI et al., Serum microRNA screening and functional studies reveal miR-483-5p as a potential driver of fibrosis in systemic sclerosis. *J Autoimmun*, 2018; 88: 162-70. 5.

Lee JS, Park HS, Yoon HS, Chung JH, Cho S. CD34 stromal expression is inversely proportional to smooth muscle actin expression and extent of morphea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32:2205-2216.

B- Facteurs prédisposants

Les morphées résultent d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux

1. Facteurs génétiques:

- Association avec certains allèles HLA I et II
- Surexpression des gènes CXCL9 et 10 (liés à l'expression d'IFN) responsable d'un déséquilibre entre les profils cytokiniques des lymphocytes Th1 et Th2
- Dans les formes linéaires: un microchimérisme localisé, dans les cellules épithéliales, dendritiques, les lymphocytes T CD8+ et les lymphocytes B, expliquerait leur distribution selon les lignes de Blaschko

Jacobic H et al., Major histocompatibility complex class I and class II alleles may confer susceptibility to or protection against morphea findings from the Morphea in Adults and Children cohort. *Arthritis Rheumatism*. 2014; 66:1170-1

Tarik K et al., Peripheral blood cytokine and chemokine profiles in juvenile localized scleroderma: Th1/Th2 cell-associated cytokine profile. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 45:184-93

D'Souza JC et al., Transcriptional and cytokine profiles identify CXCL9 as a biomarker of disease activity in morphea. *J Invest Dermatol*. 2017; 127:1483-90

B- Facteurs prédisposants

1. Facteurs génétiques:

Un terrain auto-immun prédisposant...

Environ 50% des patients avec des morphées généralisées ont une maladie auto-immune associée

- Vitiligo
- Pelade (alopecia areata)
- Thyroïdite de Hashimoto
- Diabète de type 1

Leitenberger JJ et al., Morphea subtypes are distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol*. 2009; 145: 345-350

Laxjiri S et al., Association fasciite avec éosinophilie, morphées et vitiligo. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2014;141:598-602

Kreuter A, Kryvosheyeva Y, Terras S et al., Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 238-241.

B- Facteurs prédisposants

2. Facteurs environnementaux :

Morphées radio-induites

Il s'agit d'une complication rare de la radiothérapie, souvent pour le traitement d'un cancer du sein, connue depuis 1950

Elle survient environ 4 à 12 ans après l'irradiation, sur la zone irradiée +/- à distance dans 29% des cas

Il n'y a pas de facteur prédictif connu (notamment les modalités de la radiothérapie)

Mais le rôle d'un terrain auto-immun sous-jacent est possible, surtout dans les formes sévères (extension au-delà de la zone de radiothérapie)

Biopsie cutanée++ pour le diagnostic différentiel :

- à la phase inflammatoire : mastite infectieuse/carcinomeuse ou radiation recall effect
- au stade scléreux : radiodermite chronique ou récurrence du cancer

Spelek M et al., Radiation-induced morphea - a literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29: 197-202.

Doutre MS, Fabre F, Jegou MH, et al., Morphées du sein radio-induites : 7 observations. *La revue de médecine interne*. 2019; 40: A150

B- Facteurs prédisposants

2. Facteurs environnementaux :

Médicaments

Rapports de cas dans la littérature :

- *Aux points d'injection* : vitamine K, vitamine B12, pentazocine, interféron β 1, vaccins
- *A distance* : bisoprolol, bléomycine, peplomycine, D-pénicillamine, balicatib, interleukine 2, carbidopa, L5-OH-tryptophane
- **Ustekinumab (Stelara®)** : 2 cas rapportés
- **Pembrolizumab/Nivolumab (anti-PD1)** : 6 cas rapportés - *Mélanome stade IV chez 4 patients sur 6, apparition après 3 mois de traitement, 2 patients avaient eu un traitement préalable par radiothérapie...*

Lee EY, Glassman SJ. Deep morphea induced by interferon- β 1b injection. *JAAD Case Reports*. 2016;2:236-238.
Bazid D et al. La morphee juvénile : une réaction cutanée post-injection rare. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2018;146:5194-5194.
Paroni A et al. Drug-induced morphea: report of a case induced by balicatib and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55: 125-129.
Stouffer AB, Peterson E, Le Saux K, Parisis AD. Morphea in a patient undergoing treatment with ustekinumab. *JAAD Case Reports*. 2019; 5: 390-392.
Hanselaar H, Tomacic D, Castro-Gordon A. Generalized morphea induced by pembrolizumab. *European Journal of Cancer*. 2019; 116:276-283.

B- Facteurs prédisposants

2. Facteurs environnementaux :

Borrelia burgdorferi ?

Théorie plutôt écartée en France mais évoquée en Allemagne et Autriche

Des aspects proches de morphées sont décrits au cours de l'acrodermatite de Pick-Herxheimer (forme cutanée chronique tardive de borreliose) : est-ce plutôt un diagnostic différentiel plutôt qu'un facteur favorisant ?

Les auto-anticorps souvent présents dans les morphées, peuvent expliquer une fausse positivité de la sérologie de Lyme (infirmée par le western blot)

Kawada K, Oshino T, Sogier S. Morphea: a manifestation of infection with *Borrelia burgdorferi*? *Br J Dermatol*. 2007; 157:1189-1196.
Goodell JF et al. Morphea and *Borrelia burgdorferi* : results from the South Dakota Highlands in the context of the world literature. *J Clin Pathol - Med Pathol*. 2002; 55:374-376.

C- Morphées et cancer : risque de cancer cutané plus élevé ?

Recueil rétrospectif de données de 2012 à 2018 aux Etats-Unis

Chez des patients présentant des morphées vs population générale

- OR mélanome : 6,6 (4,1-10,9)
- OR carcinome épidermoïde : 12,8 (8,8-18,6)
- OR carcinome basocellulaire : 13,1 (9,7-17,5)

Les traitements par immunosuppresseurs ou UV, l'inflammation chronique et les taux élevés de TGF- β augmenteraient le risque de carcinome

MAIS biais important : peut-être ces patients ont-ils eu un meilleur dépistage car ils consultaient un dermatologue ?!

Mo, Takahashi, H, Akamatsu, A, Yagami, et al. Serological immunohistomorphological detection of the sebaceous glands is involved in skin fibrosis in morphea. *J Dermatol*. 2019; 49: 720-725.
Bazzani E, Shah AA, Wigley F, Kang S, Kwabe SO. Morphea and systemic sclerosis are associated with an increased risk for melanoma and non-melanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80: 1449-51.

C- Morphées et cancer: paranéoplasiques ?

Quelques cas ont été rapportés d'association de morphées généralisées avec : cancer du poumon, colorectal, sein, tumeur carcinoïde et prostate

Evolution parallèle

Y penser si apparition soudaine et extension rapide chez le sujet âgé

Kamel Benslimane L, Balino F, Hali F, Mamiani F, Chihab S. Une morphée généralisée prurigineuse révélant un adénocarcinome prostatique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2019;148-A228-A229.

Conclusion

- Physiopathologie : déséquilibre entre les profils cytokiniques Th1 et Th2 des lymphocytes avec profil Th2 prédominant, pro-fibrotique
- Les morphées résultent d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux
- Parmi les facteurs génétiques : HLA, gènes CXCL9 et 10, microchimérisme dans les formes linéaires
- Terrain auto-immun prédisposant : maladies auto-immunes associées (thyroïdite, diabète de type 1, vitiligo)
- Facteurs environnementaux : morphées radio-induites, médicaments
- Quelques cas rapportés de morphées paranéoplasiques : y penser si apparition brutale et extension rapide chez un sujet âgé

Morphées

TRAITEMENTS

Scores d'activité clinique

Ils ne sont pas utilisés en pratique, notamment car ne prennent pas en compte le retentissement fonctionnel ou esthétique, qui est fondamental

Utile pour les études

- Score mLoSSI (modified Localized Scleroderma Skin Severity Index) : score de sévérité, basé sur 4 critères : Surface atteinte - Erythème - Épaisseur cutanée - Apparition de nouvelles lésions
- Score LoSDI (localized Scleroderma Skin Damage Index) : score de séquelles
- Score LoSCAT (Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool) : score de sévérité, le plus récent et le plus utilisé

Traitements

Il n'existe que **très peu d'études randomisées et contrôlées** dans la littérature.

Nous décidons donc de ne pas donner de conduite à tenir mais plutôt d'aborder les différentes thérapeutiques disponibles.

Il semble toutefois légitime de proposer un **traitement topique en cas de forme superficielle peu étendue sans atteinte extra-cutanée** et un **traitement systémique lorsque l'atteinte est plus sévère**.

Traitements topiques

Aucun ordre de préférence à donner

- Dermocorticoïdes de classe III ou IV
Effet sur la phase inflammatoire mais risque, modéré, d'atrophie et de télangiectasies séquellaires
Par cures, maximum 3 mois
- Analogues de la vitamine D3 (calcipotriol) - hors AMM
2 app/jour, seuls ou en association aux dermocorticoïdes

Photothérapie

A éviter chez l'enfant car risque de carcinogenèse à long terme
Chez l'adulte : dans les formes uniquement cutanées

Dans plusieurs études non randomisées, les UVA-1 (340-400 nm), quelque soit la dose utilisée (faible, medium, forte) et les UVA (320-400 nm) ont montré une efficacité

Dans certaines études, les UVA-1 seraient plus efficaces s'ils sont utilisés à dose **medium ou forte** que faible

Un seul essai contrôlé randomisé en ouvert en 2006 (Kreuter) a comparé UVA-1 faible dose (20 J/cm²) vs UVA-1 dose medium (50 J/cm²) vs UVB chez 64 patients

- amélioration significative dans les 3 groupes sur la souplesse de la peau. Seule la photothérapie UVA-1 dose medium a montré une amélioration sur le prurit
- Pas de différence significative entre UVA-1 dose faible et UVA-1 dose medium ni entre UVA-1 dose faible et UVB
- UVA-1 dose medium plus efficace que les UVB

Reiffers B, Bekhof NJ, van de Kerkhof PC et al. Ultraviolet A phototherapy for solaritic skin diseases : a systematic review. J Am Acad Dermatol. 2008 ; 59 :1017-1030.

Kreuter A, et al. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized solaractinoma. J Am Acad Dermatol. 2006, 54 :440-447

Photothérapie

En somme, il est possible d'utiliser :

- Photothérapie UVA-1 (340-400 nm), quelque soit la dose (*plutôt à dose medium ou forte selon certaines études*)
- Photothérapie UVA « broadband » (320-400 nm)
- Photothérapie UVB (280-320 nm), *mais serait un peu moins efficace que les UVA-1 à dose medium selon un essai contrôlé randomisé*

Traitements systémiques : Methotrexate

Il existe une trentaine de références bibliographiques concernant le Methotrexate en faisant la molécule la plus étudiée.

La plupart sont des études observationnelles ou des case-reports.

Nous rapportons quelques unes d'entre elles.

Traitements systémiques : Methotrexate

Zulian F, Martini G, Vallongo C, et al. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63:1998-2006.

Essai contrôlé randomisé en double aveugle chez 70 enfants de 6 à 17 ans atteints de morphées
44 formes linéaires - 18 formes généralisées - 8 formes mixtes

Protocole : Methotrexate 15 mg/m²/semaine (max 25 mg/semaine) pendant 12 mois VS placebo
Prednisone 1 mg/kg/j dans les 2 groupes pendant les 3 premiers mois

Résultats :

- On note une régression de la taille des lésions qui se maintient pendant toute la durée de l'étude dans le groupe Methotrexate alors que dans le groupe placebo, les lésions diminuent à 3 mois, probablement grâce à l'effet de la corticothérapie générale, pour finalement retrouver leur taille initiale
- 6.5% des patients ont développé de nouvelles lésions dans le groupe Methotrexate contre 16.7% dans le groupe placebo.
- 56% des patients ont développé des effets secondaires peu sévères dans le groupe MTX vs 44% dans le groupe placebo (41% gain de poids en lien avec corticothérapie) : essentiellement nausées, céphalées, cytolysé hépatique

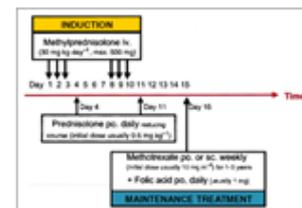
Traitements systémiques : Methotrexate

Weibel L et al. Prospective evaluation of treatment response and disease reversibility of paediatric localized scleroderma (morphoea) to steroids and methotrexate using multi-modal imaging. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34:1609-1616.

Cohorte de 24 enfants âgés de 2 mois à 14 ans présentant des morphées : 13 en coup de sabre, 8 linéaires superficielles du tronc ou des membres, 1 profonde. 22 enfants inclus dans l'analyse

Protocole : 2 cures de 3 jours de Methylprednisolone IV 30 mg/kg/j (max 1 g/j) à 1 semaine d'intervalle (J1J7)

Prednisolone en relais, les jours sans bolus puis à la fin des bolus, à dose décroissante
Methotrexate 15 mg/m²/semaine débuté une semaine après le dernier pulse de methylprednisolone



Résultats : bonne réponse initiale chez tous les patients les 18 premiers mois avec disparition complète des lésions
mais problème : récidive chez 36% des patients à 4 ans de l'arrêt du traitement (durée moyenne avant récidive : 20 mois)

Traitements systémiques : Methotrexate

O'Brien JC, Nymeyer H, Green A, Jacobs HT. Changes in disease activity and damage over time in patients with morphea. *JAMA Dermatol*. Published online April 1, 2020.

Etude de cohorte interventionnelle prospective de 130 patients (enfants et adultes)

- Methotrexate (1 mg/kg/semaine chez enfants, 15-25 mg/semaine chez adultes) pendant 9 à 18 mois puis décroissance sur 6-12 mois administré en cas de morphée profonde ; associé à corticothérapie générale pendant 2-3 mois si maladie sévère ou rapidement progressive
- UVA-1 30-40 séances délivrées si atteinte superficielle (essentiellement morphées généralisées dans l'étude)
- Traitement topique administré si morphées en plaques peu étendues

Réponse complète à 1 an : 63% dans le groupe Methotrexate vs 47% dans le groupe UVA-1 (pas de comparaison directe)

Récidive globale dans 1/3 des cas dans les 5 ans, plus précoce en cas de traitement par UVA-1 ; généralement sur les mêmes sites

Facteurs de risque de non-réponse ou de réponse partielle : âge élevé, activité de la maladie plus importante avant traitement, forme généralisée

Traitements systémiques : Methotrexate

Sur la base de ces études (et des autres non présentées), il est possible d'utiliser **dans les formes profondes** :

Chez l'adulte :

- o Methotrexate 12,5-25 mg/semaine pendant 12 mois
- o +/- Prednisone per os 1 mg/kg/j pendant 3 mois puis décroissance progressive

Chez l'enfant : (*Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plan*)

La décision de traitement doit se faire en concertation avec des pédiatres

1. Methotrexate en monothérapie 15 mg/m²sc/semaine
2. Methotrexate avec bolus de méthylprednisolone 30 mg/kg/j 3 jours de suite chaque mois pendant 3 mois
3. Methotrexate avec prednisone par voie orale 1 mg/kg/j pendant 1 mois puis décroissance progressive

Traitements systémiques : Methotrexate

Attention cependant :

- Dans 25 à 30% des cas, il n'y a pas de résultats du tout avec l'association corticoïdes et Methotrexate
- Chez environ un tiers des patients, une récurrence survient à l'arrêt du traitement :
la poursuite du traitement au long cours peut être responsable de toxicité, notamment chez l'enfant, **et n'est pas à recommander**

Pour mémoire : Methotrexate

Principales contre-indications

Infections sévères (tuberculose, VIH)
Insuffisance hépatique sévère
Insuffisance rénale sévère (DFG < 20 mL/min)
Immunodépression d'origine médullaire
Fibrose pulmonaire ou insuffisance respiratoire
Ethylisme chronique
Ulcère gastro-duodéal actif
Désir d'enfant
Grossesse et allaitement

Principaux effets secondaires

Asthénie
Nausées et vomissements
Alopécie modérée
Elévation des transaminases
Cytopénies d'origine centrale
Ulcérations des muqueuses et gastro-intestinales
Infections
Fibrose hépatique
Pneumopathie interstitielle

Pour mémoire : Methotrexate

Bilan pré-thérapeutique

NFS

Bilan hépatique : ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine totale

Albumine, électrophorèse des protéines

Créatinine

Sérologies VIH, hépatite B et C

βhCG (chez la femme en âge de procréer)

Radiographie de thorax

En cas de pathologie pulmonaire : scanner faible dose et EFR

Échographie hépatique (Chez les patients obèses ou non-échogènes : Fibroscan)

En cas d'échographie hépatique anormale, pratiquer en plus un Fibroscan et un dosage du pro-collagène III

Mise à jour du calendrier vaccinal (DTP, hépatite B) + vaccination anti-pneumococcique et anti-grippale

Pour mémoire : Methotrexate - suivi

Surveillance paraclinique

Bilan biologique à 15 jours, 1 mois puis tous les 2-3 mois comprenant : NFS, ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine totale, Créatinine

Dosage du pro-collagène III tous les 6 à 12 mois OU Fibroscan tous les 1 à 2 ans

Contraception adaptée pour hommes ET femmes, à poursuivre 3 mois après l'arrêt du traitement pour l'homme, 1 jour chez la femme. Conception possible dès l'arrêt de la contraception

Vaccins vivants contre-indiqués (fièvre jaune, varicelle, rougeole)

Traitements systémiques : alternatives thérapeutiques

Aucun traitement systémique ne dispose de l'AMM pour le traitement des morphees et les données disponibles dans la littérature sont nettement insuffisantes pour statuer

Mycophenolate

3 études rétrospectives correspondant à 94 patients ont montré une réponse favorable sous Mycophenolate (mofetil ou acide)

Dans une étude de 2020 : taux de réponse 85% (vs 70% dans l'essai testant le Methotrexate, considéré comme le traitement de première intention)

Le MMF est utilisé dans les cas où le MTX est inefficace

Tolérance mesurée comme similaire entre les 2 traitements

Mais pas d'essai comparant directement MMF et MTX

Traitements par voie générale : alternatives thérapeutiques

Rituximab

Quelques case reports montrant une efficacité dans les morpées en échec des traitements habituels

Everolimus (inhibiteur de mTOR)

Efficacité modérée dans des cas de sclérodémie généralisée. Place à définir

Abatacept

Inhibition interaction CD80/86 avec CD 28 donc des CPA (cellules dendritiques et LB) avec lymphocytes T → diminution de l'inflammation et de la production d'anticorps
Quelques cas rapportant une efficacité surtout en cas de forme étendue ou profonde

Photochimiothérapie extracorporelle

Imatinib et autres ITK

Thébaut D et al., Morphea associated with primary biliary cirrhosis and Waldenström macroglobulinemia: response to rituximab. *JAAD Case Rep.*, 2018, 4:784-7.
Adeeb F et al., Early- and late-stage morphea subtypes with deep tissue involvement is treatable with Abatacept (Orencia). *Semin Arthritis Rheum.*, 2017, 46:775-81
Page SW, Anvari KB, Olson AS. Abatacept improves skin score and reduces lesions in patients with localized scleroderma: a case series. *Acta Derm Venereol.*, 2016, 96:465-6
Koux J et al., Efficacité partielle du simélimus dans un cas de morphea profonde pansclérotique avec fasciite. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 2015;142:5844-5844.
Kumbhani K et al., Treatment of Generalized Deep Morphea With Everolimus. *JAMA Dermatology.* 2016;152:1170-1172.
Pilon A et al., Generalized morphea successfully treated with extracorporeal photochemotherapy. *BCP.* 2014
Cedho-Naras V et al., Imatinib: a novel treatment approach for generalized morphea. *International Journal of Dermatology.* 2014;53:1299-1302

Traitements à visée fonctionnelle et esthétique

- Kinésithérapie pour les morpées monoméliques (lutte contre les rétractions tendineuses)
- Chirurgie réparatrice
- Infiltrations de produits de comblement (acide hyaluronique, fillers...) ou de toxique botulique, notamment dans les atrophies hémifaciales
inconvénients : nécessité de répéter les injections car labilité du produit, et risque de granulome
- Greffe autologue de tissu adipeux (lipo-filling ou lipostructure)

Using hyaluronic acid filler to improve facial morphea and enhance resident training. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2018;79:48309-48309.

Traitements à visée fonctionnelle et esthétique

Greffe autologue de tissu adipeux

Les traitements systémiques sus-cités permettent de limiter la progression de la maladie mais les dégâts causés sur les tissus mous par les morpées profondes sont souvent irréversibles. Les morpées profondes, surtout lorsqu'elles sont situées sur le visage peuvent avoir un préjudice esthétique et fonctionnel

La greffe autologue de tissu adipeux consiste à prélever du tissu adipeux directement chez le patient et à le réinjecter dans les zones de sclérose.

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

Il s'agit d'une véritable intervention chirurgicale, réalisée le plus souvent sous anesthésie générale par un chirurgien plasticien, d'une durée allant de 30 minutes à 2 heures.

Dans les suites de l'intervention, on observe généralement un œdème aux points de ponction se résorbant en 5 à 15 jours et des ecchymoses se résorbant en 10 à 20 jours. Les régions opérées peuvent être douloureuses pendant quelques jours. Il faut donc tenir compte de la gêne sociale occasionnée en post-opératoire.

Après résorption de l'œdème et des ecchymoses, les résultats commencent à apparaître après 2 à 3 semaines et sont véritablement appréciables après 3 à 6 mois

Greffe autologue de tissu adipeux

Etapes de l'intervention

1. Du tissu adipeux est prélevé sur un site donneur du patient à l'aide d'une canule d'aspiration
2. Etape de préparation du « greffon » : décantation et/ou centrifugation et/ou lavage-filtration
3. Injection des micro-particules de graisse à l'endroit du défaut, à l'aide de micro-canules, selon des directions multiples pour augmenter la surface de contact entre les cellules implantées et les tissus receveurs

Parmi les techniques de préparation du greffon, il est possible d'utiliser celle du « nano-fat ». Elle consiste à faire passer le tissu adipeux prélevé d'une seringue à une autre pour créer une destruction mécanique des adipocytes puis de le filtrer. Ainsi, la proportion de fraction vasculaire stromale (fraction contenant des cellules souches, des cellules endothéliales et mésenchymateuses) est plus importante. On augmente de ce fait le potentiel régénératif du greffon

(cf video)

Tennant P, Vignaud A, Pastors G, Hamdi M, Comollasson M, Dolzard H. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plast Reconstr Surg*. 2013 Oct;132:1017-26.
Ayoub K, Saleh SC. Treatment of linear Scleroderma "En coup de Sabre" with Single-Stage Autologous Fat Grafting: A Case Report and Review of the literature. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2020.

Greffe autologue de tissu adipeux

Malgré une intervention bien conduite, un des principaux risques est le **taux de résorption, imprévisible**, allant de 25 à 75% à 1 an. Il est fonction du volume prélevé initial, de sa bonne manipulation et de l'état vasculaire du site receveur

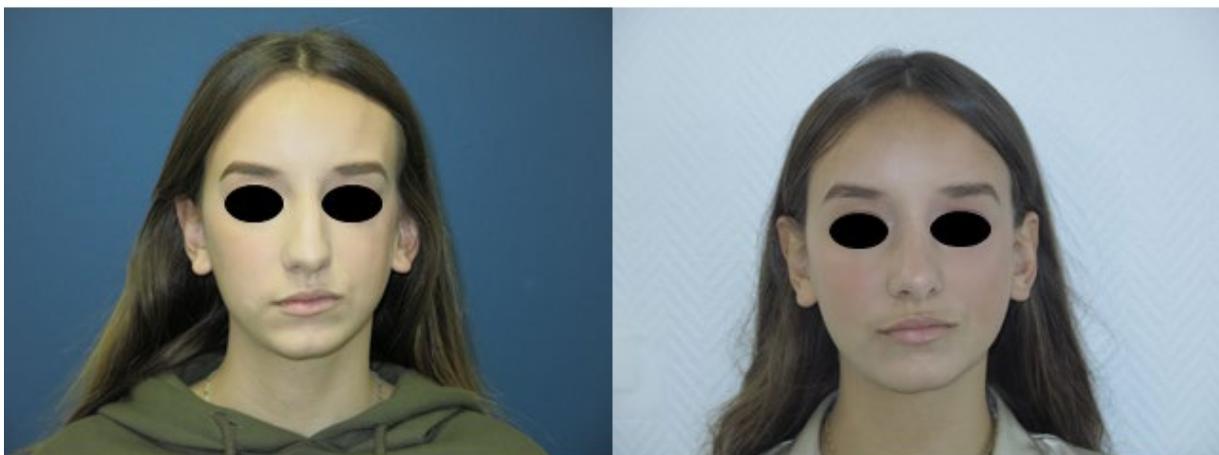
→ souvent, il est nécessaire de répéter la procédure plusieurs fois avant d'obtenir un résultat satisfaisant

Pour essayer de limiter ce taux de résorption, plusieurs techniques :

- essayer de « sur-corriger » pour anticiper la résorption
- fragmenter le tissu adipeux à injecter, par les méthodes précisées précédemment

Daumas A et al., Fat Grafting for Treatment of Facial Scleroderma, *Clinics in Plastic Surgery*, 2020, 47 : 155 - 163
Gheiseri M et al., Autologous Fat Grafting in the Treatment of Facial Scleroderma. Vol. 2018, *Dermatology Research and Practice*. Hindawi, 2018, p. e6568016.

Lipo-filling atrophie hémifaciale de Parry-Romberg : avant/après
Collection Dr Baptiste Bertrand CHU Conception Marseille



Conclusion

- Très peu d'études randomisées et contrôlées dans la littérature
- Il est légitime de proposer un traitement topique en cas de forme superficielle peu étendue sans atteinte extra-cutanée et un traitement systémique lorsque l'atteinte est plus sévère
- Parmi les traitements topiques : dermocorticoïdes et analogues de la vitamine D
- Dans les formes plus étendues : on peut utiliser la photothérapie, le Methotrexate seul ou en association avec une corticothérapie générale. Des alternatives thérapeutiques ont été proposées dans la littérature
- Ne pas négliger les traitements à visée fonctionnelle dans les formes profondes
- Savoir proposer la greffe autologue de tissu adipeux, surtout en cas d'atteinte du visage

D- Syndromes sclérodermiques

Syndromes sclérodermiques acquis diffus

HABITUELLEMENT ASSOCIÉS À UNE GAMMAPATHIE MONOCLONALE

Plan

- A. Scléromyxoedème
- B. Scléroedème de Buschke
- C. Syndrome POEMS

Définitions

Rappel : la mucine est une substance composée essentiellement de glycosaminoglycanes acides (acide hyaluronique surtout)

Elle est présente chez le sujet sain en petite quantité.

Elle se situe normalement dans l'épiderme (autour des cellules) et dans le derme papillaire (disposée autour des annexes et des vaisseaux)

Les mucinoses dermiques primaires sont des maladies dans lesquelles les lésions cliniques sont l'expression d'un dépôt excessif en mucine dans le derme

Parmi les mucinoses dermiques primaires, certaines entités sont associées à une fibrose du derme et peuvent de ce fait être classées dans le groupe des syndromes sclérodermiformes :

- Scléromyxoedème
- Scléroedème (de Buschke)

A- Scléromyxoedème

Plan

1. Définitions
2. Atteinte cutanée
3. Atteintes extra-cutanées
4. Histologie
5. Etiologie et associations
6. Traitements

1- Définitions

La mucinose papuleuse (ou lichen myxoédémateux) est une maladie chronique caractérisée par des papules et/ou plaques en lien avec des dépôts dermiques de mucine et une fibrose variable du derme

Le scléromyxoedème est le nom donné à la forme diffuse de la mucinose papuleuse

Les formes localisées s'en distinguent par l'absence de sclérose du derme et l'absence d'atteinte systémique. Il s'agit dans ces cas d'une maladie bénigne, régressant parfois spontanément.

- Mucinose papuleuse acrale persistante (sur le dos des mains et des poignets)
- Forme « discrète » (sur le tronc et les extrémités)
- Mucinose cutanée infantile (forme « discrète » pédiatrique)
- Forme nodulaire

2- Atteinte cutanée

Touche les adultes entre 30 et 80 ans, des 2 sexes

Eruption cutanée généralisée papuleuse, **symétrique**, souvent prurigineuse

Papules fermes, cireuses, de 2-3 mm de diamètre, groupées de façon coalescente, fréquemment de disposition linéaire « en collier de perles »

Sur une **peau infiltrée, érythémateuse et œdémateuse**, ayant perdu son élasticité (signe du shar peï)

Localisations préférentielles :

- Mains : épaissement du pli cutané sur le dos des IPP formant un bourrelet circulaire centré par une dépression centrale = signe du beignet
- Avant-bras
- Visage : profondes rides longitudinales au niveau de la glabella → visage léonin
- Cou
- Partie haute du tronc
- Cuisses

Un syndrome de Raynaud est possible (9% des cas) mais les télangiectasies et calcinose sont toujours absentes!



3- Atteintes extra-cutanées

Atteinte systémique possible :

Oesophage (32%) : dysphagie, œsophagite ou trouble du péristaltisme

Muscles (27%) : déficit musculaire, élévation des enzymes musculaires, tracé myogène sur EMG

Poumons (17%) : dyspnée par atteinte restrictive ou obstructive et diminution du DLCO, HTAP exceptionnelle

Système nerveux (15%) : syndrome du canal carpien, neuropathie périphérique, encéphalopathie, AVC, convulsions

Articulations (10%) : arthralgies, arthrites migratrices, polyarthrite séronégative

Cœur (rare) : infarctus, troubles de conduction, épanchement péricardique

Œil (rare) : épaissement palpébral, lagophthalmie, ectropion, opacités cornéennes

4- Histologie

- Dépôts de mucine colorés par le Bleu Alcian
- Prolifération des fibroblastes et épaissement des fibres collagènes = fibrose
- Diminution et fragmentation des fibres élastiques
- Infiltrat superficiel lympho-plasmocytaire périvasculaire

5- Etiologie et associations

Il est associé à une dysglobulinémie dans 80% des cas, le plus souvent de type IgG lambda

Progression vers un authentique myélome dans 10% des cas

Autres hémopathies associées : lymphomes malins, maladie de Waldenstrom, leucémies

L' étiologie est inconnue

Le sérum des malades présentant une dysglobulinémie est capable de stimuler in vitro la prolifération fibroblastique mais pas l'immunoglobuline pathologique purifiée seule : d'autres facteurs plasmatiques sont donc probablement en cause (IL-1, TNF α , TGF β).

Ceux-ci pourraient être sécrétés par la moelle osseuse car une guérison est possible après greffe de moelle autologue

6- Traitements

Non consensuel

En 1^{ère} intention : Ig IV 2g/kg/mois (sur 3-5 jours) toutes les 4 semaines

Pendant au moins 6 mois avant de conclure à une résistance au traitement

Perfusions progressivement espacées après amélioration

En 2^{ème} intention : ajout Thalidomide ou Lenalidomide associé à corticothérapie générale

Autres traitements plus anecdotiques : bortezomib avec dexaméthasone, acitretine, melphalan, mycophenolate mofetil, méthotrexate, hydrochloroquine, ciclosporine, photothérapie, greffe de moelle autologue

B- Scléroedème

Plan

1. Clinique
2. Histologie
3. Traitements

1- Clinique

Induration symétrique diffuse, progressive et parfois pigmentée de la partie supérieure du tronc

Pas de lésions papuleuses distinctes (dépôt de mucine plus profond que dans le scléromyxœdème)

Topographie typique en pèlerine

Possible atteinte du visage, du cou et des racines de membres mais mains et pieds épargnés

Anciennement appelé scléroedème de l'adulte (scleroedema adutorum) → à abandonner car possibilité de cas infantiles

Scléroedème de Buschke: induration symétrique diffuse, progressive et parfois pigmentée de la partie supérieure du tronc.
Topographie typique en pèlerine

Collection Pr Delaporte CH Nord Marseille



3 formes cliniques

Type I	Type II	Type III
<ul style="list-style-type: none">• Début brutal• Dans les suites d'une infection des VAS (classiquement streptocoque)• Femmes d'âge moyen surtout, parfois enfants• Pronostic excellent : disparition spontanée des symptômes en quelques mois	<ul style="list-style-type: none">• Début insidieux• Association à un diabète, généralement de type 2 et mal contrôlé• Evolution chronique• Résistant aux traitements et même à l'équilibration du diabète	<ul style="list-style-type: none">• Pas d'infection préalable ni diabète• Evolution chronique• Associé à myélome dans 50% des cas• Parfois associé à dysglobulinémie, découverte que quelques mois ou années après (<i>IgG kappa dans 2/3 des cas</i>)• <i>Autres associations plus rares</i> : Waldenstrom, Gougerot-Sjogren, hyperparathyroïdie primaire, insulinome, carcinome de la vésicule biliaire

2- Histologie

- Fibrose : épaissement des faisceaux de collagène
- Dépôts de mucine dans le derme profond

3- Traitements

1^{ère} intention : photothérapie UVA1 ou PUVA thérapie

2^{ème} intention : association cyclophosphamide et corticothérapie générale, ciclosporine, Methotrexate

C- Syndrome POEMS

Syndrome POEMS

Il s'agit d'un syndrome avec atteinte multi-viscérale en rapport avec une **gammopathie monoclonale**.
L'acronyme correspond à :

- P** olyneuropathy
- O** rganomegaly
- E** ndocrinopathy
- M** onoclonal protein
- S** kin changes

Syndrome POEMS

Skin changes

- **Hyperpigmentation** (45-93%) diffuse ou localisée aux extrémités, avec respect des muqueuses
- **Etat sclérodermiforme** (56-77%)
Cas particulier : AESOP (adenopathy extensive skin patch overlying a plasmocytoma) = aspect de « morphée inflammatoire » (*plaque érythémateuse d'extension centrifuge avec visibilité du réseau capillaire*) associée à une adénopathie régionale, en regard d'un plasmocytome → souvent prémonitoire d'un authentique POEMS syndrome
- **Hypertrichose** (50-81%)
- **Lipoatrophie faciale** (50%) : atrophie des boules de Bichat
- **Angiomes cutanés** (30%) : d'apparition brutale, souvent tubéreux et de petite taille, sur le tronc et les membres ; souvent associés à des angiomes rubis et des télangiectasies
- **Leuconychies** : fréquentes

Peut simuler une sclérodermie systémique en cas de sclérose avec télangiectasies
Une hypertension artérielle pulmonaire peut être présente dans le syndrome POEMS

Bibliographie

Allam M, Ghazzi M. Scleromyxedema: a case report and review of the literature. *Case Rep Dermatol*. 2013;5(2):168-175.

Brunet-Possenti F, Hermine O, Marinho E, Crickx B, Descamps V. Combination of intravenous immunoglobulins and lenalidomide in the treatment of scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(2):319-320.

Beers WH, Ince A, Moore TL. Scleredema adutorum of Buschke: a case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35(6):355-359.

Dziadzio M, Anastasiades CP, Hawkins PN, et al. From scleredema to AL amyloidosis: disease progression or coincidence? Review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2006;25(1):3-15.

Barete S, Mouawad R, Choquet S, et al. Skin manifestations and vascular endothelial growth factor levels in POEMS syndrome: impact of autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Arch Dermatol*. 2010;146(6):615-623.

Ji ZF, Zhang DY, Weng SQ, Shen XZ, Liu HY, Dong L. POEMS Syndrome: A Report of 14 Cases and Review of the Literature. *ISRN Gastroenterol*. 2012;2012:584287.

Lipsker D, Rondeau M, Massard G, Grosshans E. The AESOP (adenopathy and extensive skin patch overlying a plasmacytoma) syndrome: report of 4 cases of a new syndrome revealing POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, and skin changes) syndrome at a curable stage. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(1):51-59

Syndromes sclérodermiques acquis diffus

AUTRES

Plan

- A. Fibrose systémique néphrogénique
- B. Forme sclérodermique de la GVHD chronique
- C. Syndromes sclérodermiques médicamenteux et toxiques

A- Fibrose systémique néphrogénique

Plan

1. Terrain et pronostic
2. Atteinte cutanée
3. Atteinte systémique
4. Histologie
5. Etiopathogénie

1- Terrain et pronostic

Sujets en **insuffisance rénale sévère**, dialysés ou non, chronique dans 90% des cas, aigue dans les 10% restants

Pronostic sombre: 1/3 décès, 1/3 aucune amélioration

Il repose sur l'extension de l'atteinte cutanée et des atteintes viscérales

Quelques patients sont en rémission après amélioration de la fonction rénale ou arrêt de la dialyse

Le traitement qui semble avoir montré une efficacité est la **photochimiothérapie extracorporelle**

2- Atteinte cutanée

Début souvent sur les membres inférieurs par des tuméfactions œdémateuses disparaissant progressivement, remplacées par des plaques ou papules confluentes et indurées brunâtres « en peau d'orange » parcourues de sillons profonds

Prurit et sensation de brûlure

Les lésions deviennent jaunâtres à la vitropression

Evolution ascendante avec atteinte constante des membres inférieurs, des membres supérieurs dans 77% des cas et parfois du tronc (30%) - Visage et cou épargnés

Diagnostics différentiels :

- Scléromyxœdème : souvent atteinte du visage
- Scléroœdème de Buschke : atteinte prédominante de la partie supérieure du tronc, pas de papules

3- Atteinte systémique

Plus fréquente en cas d'atteinte cutanée étendue

Atteinte musculaire :

- induration des muscles des jambes, cuisses et avant-bras sans déficit
- épaissement des tendons responsable d'une limitation des amplitudes articulaires sans synovite ou arthrite
- Polyneuropathie sensitivo-motrice

Atteinte fibrosante du myocarde, péricarde, plèvre, poumon, diaphragme : cas autopsiques

4- Histologie

Epaississement de l'ensemble du derme par de gros faisceaux de collagène (fibrose)

Dépôts de mucine

Nombreuses cellules fusiformes et dendritiques

5- Etiopathogénie

Facteurs de risque identifiés

- Doses élevées d'EPO
- Lésions endothéliales récentes (thromboses, chirurgie pour pose de fistule)
- Dépôts de cations métaux dans les tissus : traitement par fer intraveineux, maladies hépatiques chroniques souvent associées à une surcharge en fer, hyperparathyroïdie
- Acidose métabolique

5- Etiopathogénie

Plusieurs arguments plaident pour une responsabilité du gadolinium :

- *Études épidémiologiques* : presque tous les malades ont été exposés au gadolinium 2 jours à 3 mois avant (gadodiamide surtout)

Ce sont des gadoliniums linéaires instables avec possibilité de transmétallation de l'ion Gd^{3+} , toxique, avec d'autres cations (Fe^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+}) si le gadodiamide reste longtemps dans l'organisme (cas des patients insuffisants rénaux sévères)

Présence de dépôts de Gd dans les tissus atteints, proches de dépôts de Ca, Fe, Zn

- *Modèles animaux* : des injections IV de gadolinium permettent de reproduire une fibrose proche de la FSN

5- Etiopathogénie

Dorénavant, classification selon 3 groupes des produits de contraste selon l'ANSM → chez l'insuffisant rénal sévère (DFG < 30 mL/min)

- Haut risque : Omniscan, Optimark, Magnevist → contre-indiqués
- Risque intermédiaire : Primovist, Vasovist, Multihance → déconseillés
- Risque faible : Dotarem, Prohance, Gadovist → à utiliser avec précautions

Depuis l'application de ces mesures, aucun cas de FSN n'a été publié

B- Forme sclérodermiforme de la GVHD chronique

Forme sclérodermiforme de la GVHD chronique

La GVHD (Graft versus Host disease) est une des complications de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques liée à une action cytotoxique exercée par les lymphocytes T du donneur sur les tissus du receveur. Elle est aiguë lorsqu'elle survient dans les 100 premiers jours post-greffe, chronique lorsqu'elle se développe après le 3^{ème} mois. La GVH cutanée chronique peut être sclérodermiforme et/ou lichénoïde.

La forme sclérodermiforme débute par des plaques de type morphées évoluant vers des placards indurés blanc-jaunâtre à contours mal limités
Elle peut être généralisée OU limitée aux grands plis et aux membres inférieurs

Possible atteinte oculaire (syndrome sec avec blépharocjonctivite) et des muqueuses (microstomie, érosions buccales et génitales)

Traitements disponibles : immunosuppresseurs, photophrèse extracorporelle, photothérapie, rétinoïdes

C- Syndromes sclérodermiformes médicamenteux et toxiques

Syndromes sclérodermiformes médicamenteux et toxiques

Des cas ont été publiés dans la littérature mais l'imputabilité des molécules incriminées est souvent discutable

Médicaments	Toxiques
Bléomycine	Silice
Taxanes (docétaxel, paclitaxel)	Solvants chlorés, hydrocarbures aromatiques
Gemcitabine	Chlorure de vinyle
5-fluorouracile	Résines époxy
Doxorubicine-cyclophosphamide	Huile toxique espagnole (huile de colza dénaturée)
Anorexigènes	L-tryptophane
Methysergide	
Carbidopa et 5-hydroxytryptophane	
Sotalol et iode radioactif	
Balicitib	

Syndrome de l'huile toxique (ou frelatée)

Décrit en 1981 en Espagne : catastrophe sanitaire → intoxication par la consommation d'huile de colza dénaturée, plutôt destinée à un usage industriel, vendue frauduleusement comme de l'huile d'olive

Tableau clinique et biologique:

- Début brutal associant pneumopathie atypique, rash, myalgies et hyperéosinophilie
- Après 2 à 4 mois : arthrites, myalgies, œdèmes sous-cutanés de la face et des membres, élévation des IgE totales
- Passage à la chronicité au 4^{ème} mois chez 25% des malades : sclérose cutanée, polyneuropathie périphérique

Syndrome myalgies-éosinophilie

Décrit en 1989

Lié à la consommation de L-tryptophane contenu dans des compléments alimentaires de mauvaise qualité

Aujourd'hui interdit sur le marché

Tableau identique au syndrome des huiles toxiques

Bibliographie

Schaffer JV, McNiff JM, Seropian S, Cooper DL, Bologna JL. Lichen sclerosus and eosinophilic fasciitis as manifestations of chronic graft-versus-host disease: expanding the sclerodermaid spectrum. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):591-601.

Haustein UF, Haupt B. Drug-induced scleroderma and sclerodermiform conditions. *Clin Dermatol*. 1998;16(3):353-366.

Francès C, Senet P, Lipsker D. Fibrose systémique néphrogénique [Nephrogenic systemic fibrosis]. *Rev Med Interne*. 2011;32(6):358-362.

Bernstein EJ, Schmidt-Lauber C, Kay J. Nephrogenic systemic fibrosis: a systemic fibrosing disease resulting from gadolinium exposure. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(4):489-503.

Sieber MA, Lengsfeld P, Walter J, et al. Gadolinium-based contrast agents and their potential role in the pathogenesis of nephrogenic systemic fibrosis: the role of excess ligand. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(5):955-962.

Auffranc JC, Berbis et al. Sclerodermiform and poikilodermal syndrome observed during treatment with carbidopa and 5-hydroxytryptophan. *Ann Dermatol Venerol*. 1985;112:691-692

Syndromes sclérodermiformes acquis localisés

Plan

1. Iatrogènes
2. Lipodermatosclérose
3. Syndrome carcinoïde
4. Porphyrie cutanée tardive
5. Rhumatisme fibroblastique

1- Formes iatrogènes

Etiologies :

- Après administration parentérale de vitamine K, B12, pentazocine, progestatifs retardés
- Après éveinage saphène, traumatisme ou sur site de radiothérapie

Quelques jours à quelques mois après

Classiquement : plaque érythémateuse prurigineuse puis pigmentée et sclérodermiforme

Cas particulier : syndrome de Texier

Hypodermite lombosacrée après injection intra-musculaire de vitamine K

2- Lipodermatosclérose

Signe d'insuffisance veineuse chronique

Erythème induré douloureux puis guêtre scléreuse des membres inférieurs

Histologie (rarement nécessaire) :

Panniculite lobulaire avec dégénérescence adipeuse membrano-kystique +/- fibrose septale et prolifération vasculaire du derme et de l'hypoderme

3- Syndrome carcinoïde

Rappel : syndrome paranéoplasique des tumeurs neuroendocrines (tube digestif, poumon, ovaires, pancréas), sécrétrices de médiateurs vasoactifs

Accès répétés de bouffées vasomotrices (ou « flushes ») du visage et du décolleté associées à des sensations de brûlure, de malaise général, de diarrhée motrice ou de bronchospasme

Un syndrome sclérodermiforme peut être une manifestation rare et tardive du syndrome carcinoïde malin

L'apparition de la sclérose, à prédominance acrale (membres inférieurs) rend le pronostic défavorable

4- Porphyrie cutanée tardive

Chez 20% des patients, état sclérodermiforme à type de morphées multiples : plaques indurées à centre jaune pale, hypopigmenté entouré d'un halo atrophique et hyperpigmenté

Sur les zones photoexposées (visage, cou, décolleté, dos des mains) et le cuir chevelu (alopécie cicatricielle) - Respect des mamelons en cas d'atteinte thoracique

Apparition tardive dans l'histoire de la maladie - S'améliorent avec le traitement de fond

Pour rappel : signes cliniques typiques :

- Prurit initial dans 50% des cas prédominant sur les zones photo-exposées
- Lésions vésiculo-bulleuses sur le dos des mains et le visage liées à une photosensibilité et une fragilité cutanée
- Hyperpigmentation hétérogène et hypertrichose temporo-malaire

5- Rhumatisme fibroblastique

Exceptionnel

Rhumatisme inflammatoire, lié à une prolifération de cellules fusiformes d'allure fibroblastique et à une fibrose du derme
Evolution par poussées

Association d'une infiltration sclérodermiforme et de nodules des extrémités à une polyarthrite

Atteinte cutanée	Atteinte rhumatismale
<ul style="list-style-type: none">• Sclérose cutanée et nodules fermes couleur chair, mobiles sur les plans profonds• Localisation : extrémités (dos et paumes de mains), parfois les grands plis• Responsable d'une rétraction progressive des mains et des pieds en griffe	<ul style="list-style-type: none">• Arthralgies ou arthrites avec raideur matinale• Erosions• L' évolution peut être parallèle à l'atteinte cutanée mais non systématique

Bibliographie

Bruce AJ, Bennett DD, Lohse CM, Rooke TW, Davis MD. Lipodermatosclerosis: review of cases evaluated at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(2):187-192.

Bell HK, Poston GJ, Vora J, Wilson NJ. Cutaneous manifestations of the malignant carcinoid syndrome. *Br J Dermatol.* 2005;152(1):71-75.

Thomas CL, Badminton MN, Rendall JR, Anstey AV. Sclerodermatous changes of face, neck and scalp associated with familial porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(4):422-424.

Jurado SA, Alvin GK, Selim MA, et al. Fibroblastic rheumatism: a report of 4 cases with potential therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(6):959-965.

Génodermatoses sclérodermiformes de l'adulte

Plan

- A. Syndrome de Werner (Progeria de l'adulte)
- B. Scléroatrophie d'Huriez
- C. Syndrome H

A. Syndrome de Werner (Progeria de l'adulte)

1- Epidémiologie

Fait partie des **syndromes de vieillissement prématuré** (habituellement révélés précocement dans l'enfance)

Transmission autosomique récessive

Identifié dans la population japonaise et sarde : prévalence estimée à 1/50 000

Dans les autres populations, inconnue : estimée à 1/200 000

Lié à une **mutation du gène WRN** codant pour l'une des cinq RecQ de la famille des hélicases dans **90% des cas**, responsable d'une instabilité du génome

2- Clinique

Enfance normale mais **pas de poussée pubertaire**

Petite taille et faible poids : femmes 1,46 m-40 kg et hommes 1,57 m-45 kg en moyenne

Apparition de signes cliniques progéroïdes vers l'âge de 20-25 ans faisant évoquer le diagnostic :

- Canitie précoce (grisonnement prématuré), alopécie
- Dépilation diffuse (sourcils, cils, aisselles, pubis)
- Sclérose cutanée dont sclérodactylie
- Atrophie des tissus sous-cutanés et des muscles des extrémités et du visage donnant un aspect en « tête d'oiseau » (nez fin et crochu et yeux protubérants)
- Ulcères chroniques des membres inférieurs
- Hyperkératoses ulcérées en regard des articulations et plantaires
- Troubles pigmentaires « en motte »

2- Clinique

Gravité liée à la sénescence viscérale :

- **Atteinte cardio-vasculaire = principale cause de décès +++**
Athérosclérose diffuse et calcifications des artères de gros calibre → IDM et AVC
- Atteinte endocrinienne
Hyperlipidémie, hypogonadisme (80%), diabète (70%), hypothyroïdie (15%), insuffisance surrénale
- Atteinte musculo-squelettique
Sarcopénie, ostéoporose (60%), déformations articulaires notamment hallux valgus
- **Cataracte bilatérale précoce sous-capsulaire postérieure (92%) = une des premières manifestations**
- Atteinte ORL
Atrophie des cordes vocales (voix aiguë), hypoacousie

3- Evolution

Risque de développer un cancer 10 fois plus élevé que la population générale : 10 à 20% des patients en développeraient un

- Sarcomes des tissus mous, ostéosarcomes
- Hémopathies myéloïdes
- Méningiomes
- Carcinomes thyroïdiens
- Mélanomes et carcinomes cutanés

Décès entre 40 et 50 ans secondaire aux complications cardio-vasculaires ou au développement d'un cancer

B. Scléroatrophie d'Huriez

OU ACROSCLEROSE PRECANCEREUSE DES EXTREMITES

1- Clinique

Transmission autosomique dominante

Triade clinique, présente dès la naissance, s'accroissant pendant l'enfance :

- Scléroatrophie acrale = sclérodactylie + atrophie des éminences thenar et hypothenar → accentuation des plis palmaires mais disparition des dermatoglyphes
- Kératodermie palmoplantaire diffuse avec accentuations aux zones de pression : aspect pavimenteux
- Atteinte unguéale : déformation en verre de montre, stries longitudinales et transversales, fissures

Hyperhydrose associée dans 50% des cas

2- Evolution

Risque plus élevé de carcinomes épidermoïdes, sur la peau atrophique des paumes et des doigts

Survenue précoce, vers l'âge de 40 ans en moyenne, souvent agressifs (peu différenciés), à potentiel métastatique élevé

C. Syndrome H

1- Epidémiologie

Transmission autosomique récessive

Lié à des mutations du gène **SLC29A3** codant la protéine de transport nucléotidique hENT3

Décrit en 2008 ; prédomine chez patients Nord-Africains

Grande variabilité d'expression

Nombreuses formes asymptomatiques

Pronostic incertain

Aucun traitement efficace

2- Clinique

H yperpigmentation and Hypertrichosis

Placards indurés et pigmentés débutant dans l'enfance à la face interne des cuisses puis s'étendant aux régions pelvienne, lombaire et abdominale

H épatosplénomégalie

H earing loss (surdité)

H ypogonadisme

Micropénis, gynécomastie

H eart anomalies

Cardiomégalie, prolapsus mitral, anomalies septales, agénésie de la VCI

Low H eight (petite taille)

H yperglycémie (diabète)

Bibliographie

Jansen T, Romiti R. Progeria infantum (Hutchinson-Gilford syndrome) associated with scleroderma-like lesions and acro-osteolysis: a case report and brief review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2000;17(4):282-285.

Michot C, Girard C, Guillot B, Bessis D. Scléroatrophie d'Huriez [Huriez syndrome]. *Ann Dermatol Venerol.* 2005;132(8-9 Pt 1):727

Molho-Pessach V, Agha Z, Aamar S, et al. The H syndrome: a genodermatosis characterized by indurated, hyperpigmented, and hypertrichotic skin with systemic manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(1):79-85

Etats pseudo-sclérodermiformes

Syndromes pseudo-sclérodermiques des mains

- Chéiroarthropathie diabétique (syndrome de Rosenbloom)
limitation progressive de l'extension des articulations interphalangiennes des doigts, en rapport avec le stress oxydatif induit par l'hyperglycémie → reflet du mauvais contrôle d'un diabète insulino-requérant
- Syndrome du canal carpien
- Polyarthrite rhumatoïde
- Mains de mécaniciens (syndrome des anti-synthétases)
- Ostéoarthropathie hypertrophique de Pierre-Marie-Foix
forme primaire héréditaire, rare, précoce
forme secondaire, plus fréquente, associée à maladies pulmonaires (mucoviscidose, bronchectasies) ou cancers (bronchique, œsophagien, gastrique)
- Arthrogryposes
maladie congénitale caractérisée par des raideurs articulaires dès la naissance

Fasciite palmaire-arthrite

Clinique

Femme dans ¾ des cas, souvent de plus de 55 ans

Atteinte des mains systématique, bilatérale

- Œdème et épaississement du fascia palmaire responsable d'une rétraction en flexion irréductible des doigts
- Il s'y associe une arthrite métacarpo-phalangienne évoluant vers une capsulite rétractile ce qui aggrave la déformation en griffe des mains

D'autres articulations peuvent être atteintes : pieds (25% des cas), épaules, genoux, hanches

Examens complémentaires

- Radiographies : déminéralisation osseuse modérée
- Scintigraphie : foyers hyperfixants
- Biologie non contributive

Fasciite palmaire-arthrite

Syndrome paranéoplasique

Pronostic péjoratif car cancer associé souvent au stade métastatique

Cancers associés :

- Adénocarcinome de l'ovaire (41%), cancer de la trompe de l'utérus
- Adénocarcinome du pancréas (14%), carcinomes coliques
- Carcinomes pulmonaires
- Carcinomes prostatiques
- Hémopathies (LLC, maladie de Hodgkin)

Bibliographie

Vinker S, Dgani R, Lifschitz-Mercer B, Sthoeger ZM, Green L. Palmar fasciitis and polyarthritits associated with ovarian carcinoma in a young patient. A case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 1996;15(5):495-497.

Saurat et al., *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles* 6ème édition, Elsevier Masson, 2017



Annexe 2 : QCM

QCM Sclérodémie systémique : Epidémiologie, Physiopathologie et facteurs de susceptibilité

Question 1

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant la physiopathologie de la sclérodémie systémique, quelles sont les réponses justes?

- A. Elle implique des modifications répétées du « tonus » du réseau microvasculaire
- B. Elle implique une diminution de la production d'endothéline-1.
- C. Elle implique une surproduction de l'isoforme B du VEGF, qui est anti-angiogénique.
- D. Elle implique une altération des fonctions de l'endothélium vasculaire.
- E. Elle implique une diminution de la production de molécules vasodilatatrices.



Votre réponse est correcte.

Au contraire il y a une augmentation de la production d'endothéline-1 qui est un agent vasoconstricteur. Déséquilibre de la balance entre vasoconstricteurs et vasodilatateurs.

Atteinte du réseau microvasculaire et vasoconstriction vasculaire distale (syndrome de Raynaud). Ces modifications répétées entraînent une ouverture des jonctions endothéliales responsable d'une augmentation de la perméabilité des vaisseaux donc d'œdème et microhémorragies. Effet anti-angiogénique du VEGFb en partie responsable de la non-réparation de l'endothélium et de l'entretien du processus.

Question 2

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Quelles sont les réponses justes parmi les suivantes au sujet de la sclérodémie systémique ?

- A. La sclérodémie systémique survient généralement sur un terrain auto-immun prédisposant.
- B. La sclérodémie systémique est une connectivite à prédominance féminine.
- C. Un lien pathogénique est admis entre expositions professionnelles à la silice et aux solvants et la maladie
- D. Il existe des cas pédiatriques de sclérodémie systémique
- E. L'âge moyen au diagnostic est en général 25 ans.



Votre réponse est correcte.

Sex-ratio 3 à 8/1

Age au diagnostic plus tardif, autour de 45-65 ans

Formes pédiatriques très rares

Terrain auto-immun oui, mais moins net que pour le lupus et la PR

Question 3

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant la physiopathologie de la sclérodémie systémique, quelles sont les réponses justes ?

- A. Le recrutement de cellules inflammatoires de la circulation est rendu possible grâce à l'expression de molécules d'adhésion.
- B. La multiplication des cellules endothéliales est responsable des microhémorragies observées en capillaroscopie.
- C. Dans le processus Endo-MT, les cellules mésenchymateuses se transforment en cellules endothéliales.
- D. La réponse inflammatoire lymphocytaire est essentiellement de type Th1.
- E. Le processus Endo-MT est un exemple de trans-différenciation impliqué dans la Sclérodémie.



Votre réponse est correcte.

Endo-MT signifie endothelial-to-mesenchymal transition. Les cellules endothéliales perdent leurs marqueurs phénotypiques et leur morphologie : elles se transforment en cellules mésenchymateuses

Les cellules endothéliales se raréfient donc, au contraire, se transformant progressivement en myofibroblastes, profibrotiques, responsables de la fibrose. Les microhémorragies sont liées à l'ouverture des jonctions endothéliales.

La réponse lymphocytaire T est plutôt orientée Th2 car pro-fibrotique. Th1 est plutôt pro-inflammatoire

Question 4

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant le processus de fibrose, quelles sont les réponses justes ?

- A. Les myofibroblastes sécrètent des composants de la matrice extracellulaire et notamment du collagène.
- B. La principale molécule profibrotique impliquée est le transforming growth factor beta (TGF-β).
- C. Il est dû à une prolifération des myofibroblastes dans les tissus.
- D. Le stress oxydatif participe au processus de fibrose.
- E. Les myofibroblastes sécrètent moins de protéines de la matrice extra-cellulaire que les fibroblastes.



Votre réponse est correcte.

Les myofibroblastes sécrètent trois fois plus de MEC que les fibroblastes

QCM Sclérodémie systémique : Manifestations cliniques

Question 1

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Quelles sont les réponses justes parmi les suivantes au sujet de la sclérodémie systémique?

- A. L'existence d'un syndrome de Raynaud évoluant depuis plusieurs années au diagnostic est synonyme de mauvais pronostic.
- B. La sclérose implique aussi les annexes cutanées. ✓
- C. La sclérose cutanée est toujours le premier signe de la maladie.
- D. La sclérose cutanée débute en général aux doigts et au visage. ✓
- E. L'exagération des plis radiés péri-buccaux se traduit par le signe de la prière.

Le premier signe de la maladie est quasiment toujours le syndrome de Raynaud. Un intervalle court entre l'apparition du syndrome de Raynaud et les autres symptômes est souvent annonciateur de forme cutanée diffuse, de moins bon pronostic

Les annexes sont impliquées : diminution de la sudation, disparition des poils, alopecie, dystrophie unguéale

On parle de bouche « en gousset de bourse » pour l'exagération des plis péri-buccaux. Le signe de la prière est la déformation des doigts bloqués en flexion induite par la scléroactylie.

Question 2

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Quelles sont les réponses justes parmi les suivantes au sujet de la sclérodémie systémique?

- A. Les calcinoses sont l'expression d'une hypercalcémie chronique.
- B. Les télangiectasies ne sont retrouvées que sur le visage.
- C. L'atteinte pulmonaire est très souvent inaugurale.
- D. L'autre nom de la gastrite antrale télangiectasique est l'«estomac pastèque».
- E. La sécheresse des muqueuses buccale, oculaire et vaginale peut s'observer ✓

Les télangiectasies sont aussi retrouvées sur les mains, le torse et sur la muqueuse buccale

Il n'y a pas de perturbation phospho-calcique associée à la calcinose.

La sécheresse des muqueuses peut soit être en lien avec la fibrose glandulaire soit avec un véritable Sjogren associé

Les atteintes inaugurales sont plutôt : atteinte vasculaire (Raynaud, ulcères), cutanée (sclérose), et digestive, avec RGO en tête de file

Question 3

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

: Madame D. âgée de 50 ans est suivie pour une sclérodémie systémique. Elle se plaint d'une toux sèche persistante évoluant depuis 3 mois associée à une dyspnée à l'effort d'aggravation progressive. Quels diagnostics peuvent être évoqués devant ce type de symptômes ?

- A. Une anémie ✓
- B. Une pneumopathie interstitielle diffuse ✓
- C. Une hypertension artérielle pulmonaire ✓
- D. Un reflux gastro-oesophagien ✓
- E. Une insuffisance cardiaque ✓

Anémie par hémorragie digestive occulte sur gastrite antrale télangiectasique à rechercher si carence martiale

Question 4

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Dans la sclérodémie systémique, quelles sont les réponses justes ?

- A. Dans la forme cutanée limitée, la sclérose très limitée au début a tendance à s'étendre rapidement ensuite
- B. Environ 30% des patients décrivent des arthralgies inflammatoires, essentiellement des membres supérieurs. ✓
- C. L'atteinte osseuse peut se manifester par une acro-ostéolyse ✓
- D. L'association diarrhées et carences, avec altération de l'état général, doit faire évoquer un syndrome de malabsorption. ✓
- E. Le syndrome de pseudo-obstruction intestinale chronique se manifeste par des crises de douleurs abdominales diffuses associées à une constipation et un météorisme. ✓

C'est dans la forme cutanée diffuse que la sclérose très limitée au début a tendance à s'étendre rapidement ensuite

Question 5

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Dans la sclérodémie systémique, quelles sont les réponses justes ?

- A. La crise rénale sclérodermique associe une hypertension artérielle de novo souvent sévère, insuffisance rénale aigue et anémie hémolytique microangiopathique. ✓
- B. La dysfonction érectile est une des rares complications de la maladie.
- C. L'HTAP ne se rencontre que dans la forme cutanée diffuse.
- D. La présence d'anticorps anti-ARN polymérase III augmente le risque de crise rénale sclérodermique. ✓
- E. Les patients sont plus à risque de caries et de parodontites. ✓

Risque de caries et de parodontites plus élevé du fait de l'hyposialie et du RGO

La dysfonction érectile concerne jusqu'à 80% des patients

L'HTAP est surtout associée à la forme cutanée limitée

Question 6

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Quels sont les facteurs prédictifs de crise rénale sclérodermique ?

- A. L'atteinte cutanée diffuse
- B. Un évènement cardiaque récent (péricardite, insuffisance ventriculaire gauche)
- C. L'anémie récente
- D. La corticothérapie générale supérieure à 15 mg/j depuis plus de 3 mois
- E. Une durée d'évolution de la sclérodermie de moins de 3-5 ans



QCM Sclérodermie systémique : Diagnostic positif, classifications, maladies associées et pronostic

Question 1

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Madame H. se présente en consultation pour une sclérodactylie ne dépassant pas les articulations métacarpophalangiennes évoluant depuis 3 mois. Il n'y a pas d'ulcère, d'arthralgie, ni déformation des doigts. L'interrogatoire révèle un phénomène de Raynaud évoluant depuis 5 ans.

On peut alors retenir le diagnostic de sclérodermie systémique selon les critères de classification ACR-EULAR de 2013 : vrai ou faux ?

Sélectionnez une réponse :

- Vrai
- Faux ✓

Score = 7 (4 points pour épaissement cutané des doigts ne dépassant pas les MCP, 3 points pour phénomène de Raynaud), insuffisant pour affirmer le diagnostic. le score devant être sup ou = à 9

Question 2

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Quels examens complémentaires systématiques proposez-vous pour étayer votre suspicion clinique et éventuellement retenir le diagnostic de sclérodermie systémique chez cette patiente ?

- A. Le dosage des anticorps anti-nucléaires
- B. Une capillaroscopie
- C. Une endoscopie digestive
- D. Une radiographie des mains
- E. Une biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA)



L'EODG pour rechercher atteinte digestive sera plutôt réalisée sur point d'appel (à noter que l'atteinte digestive ne rentre pas dans critères ACR EULAR 2013)
Radiographie des mains pour rechercher acro-ostéolyse, érosions, pincements articulaires, calcinose ; ne rentre pas dans les critères ACR, elle peut être intéressante mais doit être motivée par la clinique
BGSA en cas de syndrome sec pour rechercher fibrose primitive des glandes salivaires ou syndrome de Sjogren associé

Question 3

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Quels sont les auto-anticorps les plus fréquents dans la SCS, utilisés comme critères positifs de diagnostic ?

- A. Anti-Scl 70
- B. Anti-topoisomérase
- C. Anti-ADN natif
- D. Anti-ARN polymérase III
- E. Anti-centromère



anti-topoisomérase = anti-Scl70
anti-DNA natif : très spécifique du lupus systémique

Question 4

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant les anomalies capillaroscopiques dans la sclérodermie systémique, quelles sont les réponses justes ?

- A. A la phase initiale, on retrouve des dystrophies capillaires mineures (capillaires dilatés).
- B. A la phase tardive, on observe une véritable désorganisation architecturale.
- C. A la phase initiale, on observe une raréfaction capillaire.
- D. En pratique, on utilise la classification de Le Roy.
- E. Les mégacapillaires n'apparaissent qu'à un stade tardif.



On utilise la classification de Cutolo (classification de Le Roy pour l'atteinte cutanée diffuse vs limitée)
La raréfaction capillaire débute plutôt au stade actif et devient évidente au stade tardif
Les mégacapillaires apparaissent dès le stade actif

Question 5

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Quelles réponses sont justes concernant la sclérodémie systémique ?

- A. Un déficit musculaire proximal doit faire évoquer un syndrome de chevauchement scléro-myosite
- B. La forme cutanée diffuse est la forme la plus fréquente.
- C. La forme cutanée diffuse est la forme la plus grave.
- D. La sclérodémie systémique cutanée limitée se caractérise par une sclérose cutanée distale.
- E. On portera une attention toute particulière à la surveillance cardiaque chez les patients atteints de scléromyosite.



Acrosclérose = sclérose distale, ne remontant pas au-dessus des coudes et des genoux
La forme la plus fréquente est la forme cutanée limitée, représentant environ 60% des SCS
Les patients atteints de scléromyosite sont plus à risque d'atteinte cardiaque

Question 6

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant les différentes formes cutanées de sclérodémie, quelles réponses sont justes ?

- A. Les anticorps anti-ARN polymérase III sont plus fréquemment associés aux formes limitées.
- B. Un patient atteint d'une forme cutanée diffuse a nécessairement des anticorps anti-topoisomérase positifs.
- C. Les anticorps anti-ARN pol III sont plus fréquemment associés à la survenue d'une crise rénale sclérodermique.
- D. Les anticorps anti-topoisomérase sont plus fréquemment associés aux formes cutanées diffuses et à la présence d'une pneumopathie interstitielle diffuse
- E. Les anticorps anti-centromère, anti-topoisomérase et anti-ARN polymérase III sont mutuellement exclusifs.



Un patient atteint d'une forme cutanée diffuse peut avoir des anticorps anti-topoisomérase négatifs et anti-ARN polymérase III ou anti-centromère positifs. Les anticorps ont permis d'identifier des formes plus à risque mais ces associations ne sont absolument pas automatiques.
On ne retrouve qu'un seul type de ces anticorps chez un patient donné ; ils sont mutuellement exclusifs
Les anti-ARN polymérase III sont plus souvent associés à la forme cutanée diffuse

Question 7

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Quelle pathologie, lorsqu'elle est associée à une sclérodémie systémique, constitue un syndrome de chevauchement (overlap syndrome) ?

- A. Lupus systémique
- B. (Dermato)myosite
- C. Syndrome de Sjogren
- D. Polyarthrite rhumatoïde
- E. Cholangite biliaire primitive



Association SCS-dermatomyosite plus fréquente chez l'enfant.
SCS + cholangite biliaire primitive = syndrome de Reynolds

Question 8

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant le pronostic de la sclérodémie systémique, quelles réponses sont justes ?

- A. La sclérodémie est à l'origine du décès dans presque 60% des cas
- B. La première cause de mortalité en 2020 est la crise rénale sclérodermique
- C. Les auto-anticorps sont un marqueur pronostique.
- D. Le degré d'extension cutané a un impact pronostique
- E. Les femmes ont un moins bon pronostic



La première cause de mortalité il y a 40 ans était la crise rénale sclérodermique. Aujourd'hui c'est plutôt l'atteinte pulmonaire
Le pronostic est moins bon chez les hommes

Question 9

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont des facteurs prédictifs indépendants de mortalité ?

- A. Calcinoses
- B. Frictions tendineuses
- C. Ulcères digitaux
- D. Reflux gastro oesophagien (RGO)
- E. Age supérieur à 65 ans



frictions tendineuses = bruit de crissement de cuir neuf, critère de gravité (environ 10% des patients)
RGO présent chez 2/3 des patients

Question 10
Correct
Note de 1,00 sur 1,00
Marquer la question
Modifier la question

Concernant les patients atteints de sclérodémie systémique, quelles réponses sont justes?

- A. En cas de thrombose veineuse profonde, on recherchera un syndrome des anti-phospholipides.
- B. En cas de syndrome sec, on recherchera un syndrome de Sjogren associé par le dosage des anticorps anti-SSA.
- C. Ils sont d'autant plus à risque de développer un cancer s'ils présentent des anticorps anti-ARN polymérase III
- D. Ils sont d'autant plus à risque de développer un cancer s'ils présentent des anticorps anti-centromère
- E. En cas de perturbation du bilan hépatique, on recherchera une cirrhose biliaire primitive.



QCM Sclérodémie systémique : Bilan initial, suivi et prise en charge thérapeutique

Question 1
Correct
Note de 1,00 sur 1,00
Marquer la question
Modifier la question

Concernant le bilan initial recommandé dans la SCS, quels sont les examens systématiquement pratiqués ?

- A. TDM thoracique
- B. Echocardiographie (ETT)
- C. Holter ECG
- D. EFR avec mesure de DLCO
- E. Endoscopie digestive haute



Question 2
Correct
Note de 1,00 sur 1,00
Marquer la question
Modifier la question

Concernant le suivi et la prise en charge du patient sclérodémique, quelles réponses sont justes?

- A. Les ateliers d'éducation thérapeutique permettent une meilleure compréhension de la maladie par les patients, d'améliorer leur savoir-faire et et leur qualité de vie.
- B. Un TDM thoracique est systématiquement pratiqué chaque année.
- C. Les patients sont plus à risque de syndrome dépressif et de troubles anxieux.
- D. La prise en charge diététique et notamment la recherche de carences sont recommandées.
- E. En cas de positivité des anti-ARN polymérase III, il est recommandé de pratiquer des examens de dépistage de cancers pendant 2-3 ans après le diagnostic.



TDM thoracique non systématique, que si modification clinique, aggravation aux EFR
L'éducation thérapeutique du patient est un processus continu qui fait partie intégrante des soins médicaux

Question 3
Correct
Note de 1,00 sur 1,00
Marquer la question
Modifier la question

Concernant le syndrome de Raynaud, quelles réponses sont justes?

- A. Les bêta-bloquants en collyre ne sont pas contre-indiqués.
- B. L'arrêt du tabac et la protection contre le froid et l'humidité sont des mesures indispensables.
- C. Parmi les médicaments contre-indiqués figurent les inhibiteurs calciques.
- D. En cas de syndrome de Raynaud sévère avec troubles trophiques, on peut proposer des cures d'iloméline.
- E. Parmi les médicaments contre-indiqués figurent les bêta-bloquants.



Bêta-bloquants contre-indiqués y compris collyres (s'en méfier !)
Inhibiteurs calciques = traitement de première intention pour la vasculopathie !

Question 4
Correct
Note de 1,00 sur 1,00
Marquer la question
Modifier la question

Concernant les traitements de la sclérodémie systémique, quelles réponses sont justes?

- A. En cas de trouble du rythme, il est impossible d'utiliser un bêta-bloquant
- B. Bosentan et sildenafil ont une indication dans le traitement de l'HTAP
- C. Le traitement de l'atteinte œsophagienne repose en partie sur des mesures hygiéno-diététiques
- D. On peut proposer du sildenafil en deuxième intention pour le syndrome de Raynaud
- E. Le traitement préventif des récurrences des ulcères digitaux repose sur le bosentan, antagoniste des récepteurs de l'endothéline



Pas de CI formelle aux Beta-bloquants mais risque d'aggraver le syndrome de Raynaud. Utiliser un cardio-sélectif si possible

Question 5

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) dans la SCS, quelles réponses sont justes?

- A. Il est recommandé de traiter les patients ayant une PID sévère d'emblée ou en progression. ✓
- B. Le traitement de première intention des formes pulmonaires rapidement évolutives repose sur le Rituximab.
- C. Le traitement de première intention des formes pulmonaires sévères de mauvais pronostic repose sur le cyclophosphamide. ✓
- D. Les critères de progression de l'atteinte pulmonaire reposent sur la baisse de la CVF, et/ou la majoration des symptômes respiratoires et/ou l'extension de la fibrose sur scanner. ✓
- E. Après amélioration, le traitement entrepris peut être arrêté.

Rituximab utilisé en 2^{ème} intention après cyclophosphamide dans les formes de mauvais pronostic
 En cas de stabilisation ou amélioration, le traitement immunosuppresseur doit être poursuivi pendant au moins 2 ans (relais au bout de 12 mois pour le cyclophosphamide par azathioprine ou MMF)

QCM Morphées

Question 1

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant les morphées, quelles sont les propositions vraies ?

- A. La fibrose a une définition clinique. ✗
- B. Sclérose signifie « induration de la peau » ✓
- C. Il existe essentiellement 2 types de morphées : en plaques et linéaires. ✓
- D. Morphée et sclérodémie systémique localisée sont synonymes.
- E. La sclérose a une définition clinique. ✓

La fibrose est une définition histologique : la sclérose clinique (ou induration de la peau) correspond à une fibrose du derme sur le plan histologique
 Ne pas confondre morphée et sclérodémie systémique cutanée limitée qui sont 2 entités différentes. Les anglo-saxons utilisent « localized scleroderma » pour parler des morphées, à différencier de « systemic scleroderma »

Question 2

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant les morphées, quelles sont les propositions vraies ?

- A. L'atrophodermie de Pasini et Pierini est une morphée profonde.
- B. Les formes linéaires prédominent chez l'adulte.
- C. Les morphées en coup de sabre sont localisées au membre supérieur.
- D. Les formes en plaques prédominent chez l'enfant.
- E. La morphée généralisée en est une forme exceptionnelle. ✓

A Faux, superficielle, C faux au visage
 D et E : c'est l'inverse, formes linéaires chez l'enfant, en plaques chez l'adulte

Question 3

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant les morphées en plaques, quelles sont les propositions vraies ?

- A. L'aréole mauve ou « lilac ring » témoigne de l'inflammation et du caractère évolutif des lésions. ✓
- B. Les structures annexielles sont préservées.
- C. Lorsqu'elles régressent, les morphées peuvent laisser une hyperpigmentation résiduelle. ✓
- D. Sur le cuir chevelu, les morphées peuvent être responsables d'une alopecie non cicatricielle.
- E. L'extension des lésions se fait selon un mode annulaire et centrifuge. ✓

B faux, les structures annexielles sont touchées : aspect glabre et anhidrotique.
 On peut voir une alopecie cicatricielle (destruction du follicule pilo-sébacé)

Question 4

Correct

Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant les morphées linéaires, quelles sont les propositions vraies ?

- A. Lorsqu'elles touchent le visage, il est recommandé de pratiquer une IRM cérébrale et un examen ophtalmologique. ✓
- B. Les manifestations extra-cutanées sont plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte. ✓
- C. L'atrophie de Parry-Romberg correspond à une atrophie progressive d'une hémiface touchant la peau et les plans profonds. ✓
- D. Sur les membres, elles débutent en distalité et s'étendent selon les lignes de Blaschko.
- E. La sclérodémie en coup de sabre débute souvent à l'adolescence vers l'âge de 15 ans.

A faux, en proximal puis s'étendent vers les extrémités.
 B faux, dans l'enfance avec un pic vers 7-8 ans

Question 5
Correct
Note de 1,00 sur 1,00
Marquer la question
Modifier la question

Concernant les morphées, quelles sont les propositions vraies ?

- A. En cas d'atteinte des muscles et des tendons, on parle de morphée pansclérotique
- B. En cas de morphée monomérique, il est recommandé de pratiquer une IRM pour rechercher une atteinte profonde.
- C. Une morphée en coup de sabre peut être responsable de crise d'épilepsie ou d'un déficit intellectuel.
- D. Les patients présentant une morphée linéaire du visage sont plus à risque de glaucome.
- E. En cas de morphée monomérique chez l'enfant, il faut redouter un retard de croissance.

A vrai, si morphée profonde avec atteinte osseuse.

Question 6
Correct
Note de 1,00 sur 1,00
Marquer la question
Modifier la question

Concernant les morphées, quelles sont les propositions vraies ?

- A. Les anticorps anti-nucléaires positifs permettent d'affirmer le diagnostic.
- B. Un dosage de la TSH est recommandé car les morphées peuvent être associées à une thyroïdite auto-immune.
- C. Sur le plan histologique, on observe une horizontalisation et un épaississement des fibres collagènes.
- D. Le lichen scléro-atrophique touche le derme profond tandis que les morphées touchent le derme superficiel.
- E. La fasciite à éosinophiles de Schulman touche avec prédilection les membres et les flancs après un effort.

B faux, c'est l'inverse.

E faux, positifs dans 23 à 68%, augmenteraient le risque de rechute mais ne permettent pas d'affirmer le diagnostic : diagnostic clinique conforté par la biopsie

Question 7
Correct
Note de 1,00 sur 1,00
Marquer la question
Modifier la question

Concernant les morphées, quelles sont les propositions vraies ?

- A. Les lymphocytes T de profil Th1 sont pro-fibrotiques.
- B. Des morphées induites par des médicaments injectés ou pris per os ont été décrites dans plusieurs case-reports.
- C. Les morphées radio-induites sont une complication précoce de la radiothérapie.
- D. Un déséquilibre entre les profils cytokiniques des lymphocytes T, de type Th1 prédominant, est impliqué dans la physiopathologie.
- E. Dans les formes linéaires, un microchimérisme localisé expliquerait la distribution blaschko-linéaire.

A et B faux : prédominance Th2, pro-fibrotique

D faux : plutôt tardive, 4 à 12 après l'irradiation, peuvent être à distance de la zone irradiée (30% des cas)

Question 8
Correct
Note de 1,00 sur 1,00
Marquer la question
Modifier la question

Concernant les traitements des morphées, quelles sont les propositions vraies ?

- A. Il y a peu d'études randomisées dans la littérature à ce sujet.
- B. Il ne faut pas négliger la kinésithérapie dans les formes touchant les membres.
- C. Le Rituximab est le traitement systémique habituellement prescrit en 1^{ère} intention en cas de forme profonde et/ou étendue.
- D. Les traitements topiques disponibles dans l'arsenal thérapeutique comportent les dermocorticoïdes et les analogues de la vitamine D.
- E. On peut utiliser la photothérapie UVA chez l'adulte.

D faux : Methotrexate

E vrai : lutte contre les rétractions tendineuses

Question 9
Correct
Note de 1,00 sur 1,00
Marquer la question
Modifier la question

Concernant les traitements des morphées, quelles sont les propositions vraies ?

- A. L'utilisation du Methotrexate chez l'enfant doit se faire en collaboration avec un pédiatre.
- B. En cas d'utilisation prolongée du Methotrexate, il y a un risque de toxicité hépatique.
- C. La greffe de cellules souches hématopoïétiques a révolutionné la prise en charge.
- D. Le pourcentage de récurrence après arrêt du traitement par Methotrexate est négligeable.
- E. La photothérapie UVA-1 à dose medium a montré une efficacité supérieure aux UVB.

A faux : non utilisé en cas de morphée mais possible pour la sclérodermie systémique

D faux : pourcentage de récurrence estimé à 30-35% à 4 ans de l'arrêt

Question 10
Correct
Note de 1,00 sur 1,00
Marquer la question
Modifier la question

Concernant les traitements des morphées, quelles sont les propositions vraies ?

- A. Le phénomène de résorption peut être limité par une sous-correction du déficit, permettant d'économiser du tissu.
- B. Le principe de la greffe autologue de tissu adipeux est d'injecter chez le patient du tissu adipeux artificiel issu du porc.
- C. L'utilisation des produits de comblement est limitée par leur disponibilité au bout de quelques mois.
- D. Le résultat espéré par le patient est généralement obtenu après une injection de tissu adipeux.
- E. Le principal risque de la greffe autologue de tissu adipeux est sa résorption, allant de 25 à 75% en moyenne.

B faux : autologue = prélevé chez le patient lui-même

C faux : il faut généralement plusieurs greffes avant d'obtenir le résultat escompté

E faux : au contraire, on sur-corrige car une partie de ce qui a été injecté va se résorber

QCM Syndromes sclérodermiques

Question 1

Correct
Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question
Modifier la question

Parmi les propositions suivantes, quelles sont la ou les proposition(s) vraie(s) ?

- A. Le scléroedème de Buschke est une éruption papuleuse symétrique.
- B. Le scléromyxoedème est une éruption papuleuse symétrique.
- C. Le scléromyxoedème est à la fois une mucinose dermique primaire et un syndrome sclérodermique diffus.
- D. La mucine est absente chez le sujet sain.
- E. Le scléroedème de Buschke est en fait la forme diffuse de la mucinose papuleuse.



La mucine est présente en faible quantité dans l'épiderme et dans le derme papillaire chez le sujet sain. Elle est constituée de glycosaminoglycanes dont l'acide hyaluronique est le composant le plus représenté
Scléromyxoedème : dépôts dermiques de mucine et fibrose du derme. Il s'agit de la forme diffuse de la mucinose papuleuse
Pas de papules dans le scléroedème de Buschke, uniquement une infiltration de la peau car le dépôt de mucine est plus profond

Question 2

Correct
Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question
Modifier la question

Parmi les propositions suivantes concernant le scléromyxoedème, quelles sont la ou les proposition(s) vraie(s) ?

- A. Une atteinte systémique est possible à type d'atteinte oesophagienne, musculaire ou pulmonaire notamment.
- B. La formation de profondes rides longitudinales au niveau de la glabelle donne un aspect de « visage léonin »
- C. La peau est infiltrée, érythémateuse et oedémateuse responsable classiquement du signe du Sharp pei
- D. La peau infiltrée est surmontée de papules fermes
- E. Il est associé à une dysglobulinémie dans 80% des cas.



Question 3

Partiellement correct
Note de 0,67 sur 1,00

Marquer la question
Modifier la question

Parmi les propositions suivantes concernant le scléroedème de Buschke, quelles sont la ou les proposition(s) vraie(s) ?

- A. Il peut toucher le visage.
- B. La forme associée au diabète est de bon pronostic.
- C. Il peut survenir brutalement dans les suites d'une infection des voies aériennes supérieures.
- D. Il peut être associé à une dysglobulinémie ou à un authentique myélome.
- E. Il touche typiquement les régions acrales.



Mains et pieds épargnés. Topographie typique en pèlerine, touche le haut du tronc
La forme associée au diabète a un début insidieux, l'évolution est chronique, elle résiste aux traitements et à l'équilibration du diabète

Question 4

Correct
Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question
Modifier la question

Parmi les propositions suivantes, quelles sont la ou les proposition(s) vraie(s) ?

- A. La fibrose systémique néphrogénique est de bon pronostic.
- B. La fibrose systémique néphrogénique débute au visage et a une évolution descendante.
- C. La fibrose systémique néphrogénique serait liée aux produits de contraste iodés.
- D. La fibrose systémique néphrogénique survient chez des patients en insuffisance rénale sévère, le plus souvent chronique
- E. La fibrose systémique néphrogénique survient plus fréquemment après une chirurgie vasculaire ou un évènement thrombo-embolique



pronostic sombre : 1/3 de décès, aucune amélioration dans 1/3 des cas
visage et cou épargnés. Atteinte systématique des membres inférieurs et évolution ascendante à permet distinction avec scléromyxoedème et scléroedème de Buschke liée aux produits de contraste à base de gadolinium utilisés pour les IRM

Question 5

Correct
Note de 1,00 sur 1,00

Marquer la question
Modifier la question

Parmi les propositions suivantes, quelles sont la ou les proposition(s) vraie(s) ?

- A. Le syndrome AESOP est une plaque érythémateuse d'extension centrifuge avec visibilité du réseau capillaire associée à une adénopathie régionale, située en regard d'un plasmocytome.
- B. La GVHD cutanée chronique survient dans les 100 premiers jours post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- C. Dans 20% des cas de porphyrie cutanée tardive, on peut observer un état sclérodermique à type de morphées multiples siégeant sur les zones photoexposées
- D. Le syndrome POEMS est associé aux gammopathies monoclonales.
- E. L'apparition brutale de multiples angiomes tubéreux de petite taille sur le tronc soit faire évoquer un syndrome POEMS.



GVHD chronique = après le 3^{ème} mois

Annexe 3 : Questionnaire d'évaluation

- 1* Etes-vous ?
- Une femme
 - Un homme
- 2* Quel âge avez-vous ?
- Ne pas utiliser de séparateur des milliers.*
-
- 3* En quel semestre êtes-vous ?
- Ne pas utiliser de séparateur des milliers.*
-
- 4* Avez-vous déjà eu un cours sur ce sujet **au cours de votre 3ème cycle d'études médicales** ?
- Oui, sous forme de cours magistral (ou présentation orale)
 - Oui, sous forme de cours en ligne
 - Non
- 5* A combien estimez-vous le nombre de patients présentant une sclérodémie systémique ou des morpheés, que vous avez rencontré lors de votre cursus ?
- Ne pas utiliser de séparateur des milliers.*
-
- 6* Trouvez-vous utile d'avoir accès à ce genre de cours en ligne ?
- Oui
 - Non
- 7* Combien de temps avez-vous mis pour réaliser cet e-learning ?
- < 1h30
 - 1h30-2h30
 - 2h30-3h30
 - > 3h30
- 8* Comment avez-vous trouvé le niveau de ce cours ?
- Facile
 - Adapté
 - Difficile
 - Incompréhensible
- 9* Avez-vous apprécié le mode d'évaluation par QCM ?
- Oui
 - Non
 - J'aurais préféré des QROC
 - J'aurais préféré des cas cliniques

10 * Comment avez-vous trouvé la difficulté des QCM ?

- Facile
- Adapté
- Difficile
- Incompréhensible

11 * Préférez-vous un cours magistral à ce type d'enseignement ?

- Oui
- Non

Page 2

12 * Pensez-vous reconsulter ce cours à l'avenir ?

- Oui
- Non

13 * Dans quelle mesure ce e-learning vous a-t-il permis de progresser ?

- Il vous a fait découvrir de nouvelles notions.
- Il vous a permis de consolider des connaissances déjà acquises.
- Il ne vous a rien appris.

14 * Avez-vous des remarques : défauts et améliorations à apporter ? points positifs ? freins à sa réalisation ?

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Introduction : La dermatologie est une spécialité médicale qui repose sur la mémoire visuelle et le raisonnement analogique. La méthode d'apprentissage par e-learning, permettant de mettre à disposition des étudiants une iconographie riche, semble alors particulièrement adaptée. L'objectif de notre travail était d'élaborer un e-learning sur la sclérodermie systémique, les morphées et les syndromes sclérodermiques destiné aux internes inscrits en D.E.S de Dermatologie et Vénérologie et en D.E.S de Médecine Interne à l'Université Aix-Marseille (Facultés des Sciences Médicales et Paramédicales) et d'évaluer leur satisfaction.

Matériel et Méthodes : Nous avons créé un module de e-learning consultable sur la plateforme pédagogique AMeTICE de l'Environnement Numérique de Travail de l'Université Aix-Marseille. Un questionnaire de satisfaction était soumis aux internes une fois l'enseignement terminé.

Résultats : 14 internes en dermatologie soit l'effectif total, et 4 internes en médecine interne ont suivi la formation. Le temps total nécessaire à la réalisation de l'ensemble du e-learning était de 2 heures 30 ou plus pour 77% des internes. 89% d'entre eux pensait avoir découvert de nouvelles notions et 61% avoir consolidé des connaissances déjà acquises. Tous jugeaient utile d'avoir accès à cette banque de données et pensaient consulter à nouveau cet enseignement à l'avenir. 61% des internes auraient préféré un cours magistral. La méthode d'évaluation par QCM a globalement été appréciée.

Conclusion : Notre e-learning s'inscrit dans un enseignement en ligne créé par le service de dermatologie de l'hôpital Nord destiné aux internes en dermatologie inscrits à l'université d'Aix Marseille. Il serait envisageable d'améliorer notre e-learning par la mise en place de séances en présentiel pour plus d'interaction. Il faudrait qu'il soit régulièrement mis à jour pour répondre aux normes classiques de e-learning : pérennité et réutilisabilité. Une autre piste d'amélioration serait l'ajout d'enregistrements audio voire vidéo pour rendre notre e-learning plus didactique.

Mots-clés : e-learning, sclérodermie, morphées, dermatologie