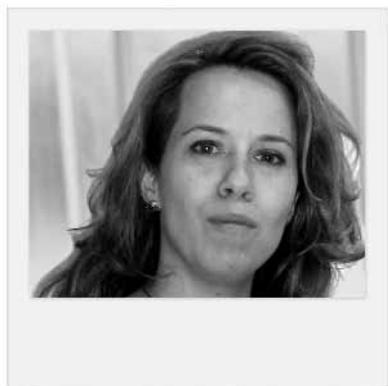


Prise en charge des ulcères digitaux dans la sclérodermie systémique

RÉSUMÉ : La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune qui se complique fréquemment d'ulcères digitaux, souvent récidivants. Ces derniers peuvent engendrer infection et/ou gangrène, voire aboutir à une amputation. Ces ulcères sont à l'origine d'un handicap important. Leur prise en charge repose sur le traitement de l'ulcère actif, avec des soins locaux qui vont favoriser la cicatrisation et des traitements vasodilatateurs, Iloprost et inhibiteurs calciques, qui vont diminuer la douleur et accélérer la cicatrisation. Les mesures préventives reposent sur l'éviction des facteurs aggravant le phénomène de Raynaud, la limitation des facteurs déclenchant des ulcères (microtraumatismes), la prescription d'inhibiteurs calciques et, éventuellement, d'un inhibiteur des récepteurs de l'endothéline 1, le bosentan, en cas d'ulcères multiples récidivants.



→ **A. BEREZNE, L. MOUTHON**

Pôle de Médecine Interne,
Hôpital Cochin, PARIS.
Centre de Référence pour les
Vascularites Nécrosantes et la
Sclérodermie Systémique, PARIS.
Université Paris Descartes,
Faculté de Médecine Paris Descartes,
PARIS.

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune, associant d'une part des anomalies de la microcirculation responsables d'une hyperréactivité au froid, d'autre part une accumulation de matrice extracellulaire aboutissant à une fibrose intéressant principalement la peau, le poumon, le cœur et le tube digestif. La physiopathologie de la ScS est complexe et encore mal comprise. Elle associe des dysfonctionnements des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules du système immunitaire [1].

En fonction du degré d'extension de l'atteinte cutanée, on distingue :

- les formes cutanées diffuses de la maladie, caractérisées par des lésions de sclérose remontant au-dessus des coudes et des genoux et pouvant intéresser le tronc [2],
- les formes cutanées limitées, au cours desquelles les lésions de sclérose intéressent les extrémités, mais ne remontent pas au-dessus des coudes ou des genoux,
- les formes limitées, au cours desquelles la peau est épargnée [3].

La ScS touche avec prédilection le sexe féminin et débute vers 50 ans. Sa prévalence est encore mal connue, avec une disparité importante en fonction des pays. Elle est estimée en Europe entre 100 à 200 cas/million d'habitants [4].

La ScS est responsable d'une réduction significative de la survie, et en particulier dans les formes diffuses au cours desquelles les atteintes viscérales sont plus fréquentes : pneumopathie infiltrante diffuse (PID), hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), atteinte digestive basse, crise rénale sclérodermique (CRS), atteinte cardiaque. Les deux premières causes de décès liées à la ScS sont l'HTAP et la PID [5].

Des ulcères digitaux souvent récidivants

Les ulcères digitaux (UD) sont une complication fréquente de la ScS. Leur prévalence est estimée entre 35 et 58 % selon les études [6]. Le délai médian d'apparition du premier ulcère digital à partir du premier

REVUES GÉNÉRALES

Médecine interne

signe, hors phénomène de Raynaud, est d'environ 2 ans. Entre 20 % et 40 % d'entre eux apparaissent dans la première année de la maladie [7].

Ces ulcères sont très souvent récidivants et leur cicatrisation est lente, pouvant dépasser 6 mois. Un tiers des patients présentent des complications sévères à type d'infection, de gangrène et certains nécessiteront une amputation [6]. Les UD sont plus fréquents chez les hommes, les sujets noirs, au cours de la forme diffuse de ScS. Leur présence est également corrélée à la durée d'évolution de la ScS et à la sévérité de l'atteinte cutanée mesurée par le score de Rodnan modifié [6, 7]. Dans certaines séries, une corrélation avec la détection d'anticorps anti-Scl70 est retrouvée.

Les mécanismes à l'origine de la survenue d'UD sont multiples. L'élément initiateur est probablement la vasculopathie avec une raréfaction et une oblitération microvasculaire, reflétées par le phénomène de Raynaud, mais d'autres facteurs interviennent, en particulier les microtraumatismes répétés sur du tissu ischémié de manière chronique. Schématiquement, l'UD de mécanisme purement ischémique est préférentiellement localisé au niveau de la pulpe des doigts et, de manière plus générale, sur leur face palmaire (**fig. 1**). Les ulcères d'origine mécanique se trouvent en regard des reliefs osseux ou d'une calcinose (**fig. 2**). Ils sont favorisés par les rétractions digitales liées à la sclérose cutanée et aux rétractions tendineuses qui mettent en tension la peau sur les reliefs osseux. Les microtraumatismes répétés sont favorisés par l'impotence fonctionnelle des mains rétractées et constituent un facteur favorisant les UD. Quant aux calcinose, elles constituent également une cause d'UD et un facteur d'entretien important. La distinction entre ces différentes catégories d'UD n'est



FIG. 1: Ulcération digitale pulpaire du majeur chez un patient sclérodermique. Mécanisme vasculaire.



FIG. 2: Ulcérations des faces d'extension des articulations métacarpo-phalangiennes des deuxième et troisième doigts de la main droite et du quatrième doigt de la main gauche en cours de cicatrisation. Rétraction des doigts en flexion.

cependant pas toujours aussi schématique et de nombreux UD relèvent probablement de plusieurs mécanismes.

Les UD sont souvent l'objet de complications puisqu'un tiers d'entre eux vont se surinfecter durant le suivi, et qu'environ 10 % vont se compliquer d'ostéite [7]. La surinfection retarde considérablement la guérison. Elle doit être recherchée systématiquement et n'est pas toujours facile à diagnostiquer du fait de la sclérose cutanée, de l'œdème souvent présent chez ces patients. Un érythème sensible rapidement extensif autour de l'ulcération, un œdème chaud de l'extrémité, un écoulement non crayeux et purulent, ou encore une nécrose rapidement extensive doivent faire suspecter une infection sous-jacente. Une radiographie des mains doit être faite pour éliminer une ostéite, rechercher une calcinose et en évaluer la taille. L'IRM est le plus souvent nécessaire, car beaucoup plus sensible et spécifique.

La guérison de l'UD est longue et le délai de cicatrisation mal connu, mais souvent supérieur à 6 mois. 30 % des patients présentant un UD vont avoir des séquelles irréversibles après cicatrisation, constituées le plus souvent par une perte de substance. Cette dernière s'accompagne souvent d'un retentissement fonctionnel. Les patients sclérodermiques ont un handicap global accru par rapport à la population générale. Nous avons récemment mis en évidence que le handicap de la main contribue pour 75 % au handicap global au cours de cette maladie [8]. Dans une étude prospective réalisée chez 213 patients, dont 67 avec UD, nous avons montré une corrélation entre la présence d'UD et une augmentation du handicap global, du handicap de la main et une diminution de la mobilité de la main et du poignet. En témoigne un score *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) de 1,2 versus 0,9 dans le groupe avec UD ($p < 0,008$) et un indice de mobilité de la main et du poignet à 75,3 versus 81,7 ($p < 0,0001$) [9]. D'autres études montrent l'existence d'un handicap fonctionnel marqué chez les patients atteints d'UD. Les ulcères ont également un impact sur la composante psychique de la qualité de vie avec un score résumé psychique du SF-36 significativement plus mauvais que les patients sans ulcères, ainsi qu'un préjudice esthétique important ($p < 0,026$ et $p < 0,0001$) [9].

Prise en charge des ulcères digitaux

La prise en charge des UD repose sur des mesures curatives et préventives.

1. Les mesures curatives

● Traitements locaux

Le traitement local a pour but de diminuer les douleurs, de favoriser la cicatrisation et de lutter contre le risque d'infection.

La première étape consiste à laver la plaie avec du savon de Marseille et de l'eau du robinet, puis de rincer avec du sérum physiologique et de sécher. L'utilisation d'antiseptique peut entraîner des lésions irritatives et des eczéma de contact retardant la cicatrisation, ou encore la sélection de germes résistants aux antibiotiques : elle doit donc être évitée. Ensuite, vient la phase de détersion mécanique qui consiste à éliminer la nécrose et la fibrine (parfois les calcifications) avec un grattoir, curette de Brocq ou bistouri. Une détersion soigneuse permet d'accélérer l'épidermisation. Cette étape peut être très douloureuse et justifie l'utilisation d'antalgiques locaux (Emla à 5 % ou Xylocaïne gel) et systémiques de classe II ou III.

L'étape suivante consiste à mettre un pansement primaire dont la nature va dépendre du stade évolutif de l'ulcère. Sur les plaies nécrotiques, un pansement de type hydrogel est conseillé en prenant soin de protéger les berges. Pour les plaies fibrineuses, un pansement de type hydrocellulaire, hydrocolloïde ou hydrogel peut être proposé. Pour les plaies bourgeonnantes, un pansement hydrocellulaire, hydrocolloïde, hydrofibre ou tulle/interface peut être appliqué, et renouvelé toutes les 72 heures. Pour les plaies plus superficielles, des pansements hydrocellulaire, hydrocolloïde mince, tulle/interface ou film polyuréthane peuvent être utilisés. En ce qui concerne les plaies infectées, il est conseillé d'utiliser des alginates, hydrofibres, un pansement à l'argent ou au charbon. Ces pansements primaires nécessitent parfois d'être maintenus par un pansement secondaire (film, compresse, bandage) et changés indépendamment du pansement primaire.

● **Traitements médicamenteux**

>>> **Les antalgiques**

Les antalgiques par voie générale sont le plus souvent indispensables du fait

de l'importance de la douleur et doivent également être utilisés systématiquement avant les soins locaux. Le type d'antalgique doit être adapté au seuil de douleur évalué à l'aide d'une échelle analogique visuelle. Les soins locaux doivent être également précédés d'application d'analgésiques locaux comme de la xylocaïne gel ou de l'Emla. L'utilisation d'une analgésie inhalée (Kalinox) est également possible et souvent bien tolérée chez les patients sclérodermiques.

>>> **Les antibiotiques**

La colonisation des plaies par des germes est presque constante et n'est pas synonyme d'infection, la recherche par écouvillonnage systématique des plaies n'est pas recommandée. Le traitement antibiotique est réservé aux infections patentes dont les signes ont été développés plus hauts.

L'antibiothérapie de première intention doit couvrir les germes Cocci Gram+ et sera secondairement adaptée à une identification bactériologique éventuelle. Ainsi, en l'absence d'ostéite, une synergistine (Pyostacine) ou une association d'amoxicilline et d'acide clavulanique (Augmentin) seront prescrites en première intention. En cas d'ostéite, il faudra choisir une antibiothérapie ayant une bonne diffusion dans l'os, comme la Dalacine ou la rifampicine. Elle devra être administrée pendant 6 semaines, parfois davantage. L'utilisation d'une antibiothérapie locale n'est pas recommandée car son efficacité n'est pas démontrée et qu'elle risque de sélectionner des germes résistants.

>>> **Les vasodilatateurs**

Le traitement médicamenteux repose essentiellement sur l'utilisation des analogues de la prostacycline par voie intraveineuse (Iloprost) malgré un niveau de preuve faible [10]. Il sera

utilisé pendant 5 jours consécutifs à la dose de 0,5 à 2 ng/kg/min en fonction de la tolérance sur 6 heures.

Les **inhibiteurs calciques** n'ont pas prouvé leur efficacité en traitement curatif. Cependant, leur efficacité dans le phénomène de Raynaud est démontrée dans plusieurs études [11]. Ces médicaments sont le plus souvent déjà préalablement prescrits à la survenue d'un UD et doivent être maintenus lors de la survenue d'un ulcère. Les assauts liquidiens ont montré une efficacité très modeste dans une seule étude ouverte et le niveau de preuve est trop faible pour les recommander.

Le **sildénafil** (inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5) est efficace sur le phénomène de Raynaud en diminuant la fréquence et l'intensité des attaques. En ce qui concerne son action sur la cicatrisation des ulcérations actives, quelques études ouvertes semblent montrer un bénéfice [12]. Les données sont pour l'instant insuffisantes pour recommander ce traitement ; le résultat d'études prospectives randomisées contre placebo en cours pourrait modifier cette attitude.

● **Traitements chirurgicaux**

>>> **L'amputation**

La règle en matière d'UD est **d'éviter le recours à la chirurgie d'amputation**. Mais une amputation limitée est parfois indispensable en cas de gangrène humide ou d'ostéite résistante au traitement antibiotique.

>>> **La sympathectomie**

La sympathectomie périartérielle des artères digitales, intermétacarpiennes, radiales ou cubitales peut être proposée en cas d'ulcérations très récidivantes et en cas d'ischémie digitale étendue résistante au traitement vasodilatateur intraveineux, mais son efficacité n'est pas

REVUES GÉNÉRALES

Médecine interne

démontrée. Lorsqu'il y a un bénéfice constaté, il est le plus souvent temporaire.

>>> L'exérèse

Une exérèse chirurgicale des calcinoses peut être proposée en cas d'ulcérations douloureuses en regard d'une calcinose.

2. Les mesures préventives

Les UD au cours de la ScS sont souvent récidivants. En cas d'UD actif, il faut mettre en place de manière concomitante les mesures curatives et renforcer les mesures préventives.

● Traitements vasodilatateurs

>>> Les inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques prescrits pour le phénomène de Raynaud seront maintenus.

>>> L'Iloprost

L'Iloprost n'a pas montré son efficacité en prévention de la survenue ou de la récurrence des UD au cours de la ScS. Son utilisation séquentielle a été testée au cours de plusieurs études, mais celles-ci sont de faible puissance et non randomisées. L'utilisation préventive de l'Iloprost pour le phénomène de Raynaud sévère et les UD n'est donc pas recommandée (PNDS (Protocole de diagnostic et de soin – Haute autorité de santé) [13].

>>> Le bosentan

Le bosentan (Tracleer) est un antagoniste non sélectif des récepteurs A et B de l'Endothéline-1 impliquée dans la pathogénie de la vasculopathie de la ScS. Son efficacité a été démontrée dans la prévention des récurrences d'ulcères digitaux par deux études contrôlées, randomisées, contre placebo (RAPIDS 1 et RAPIDS 2) [14, 15]. Ces études ont montré à 16 et 24 semaines

une diminution du nombre de nouveaux UD avec un risque relatif respectivement de -48 % et -30 % dans le group Tracleer. Cette efficacité est plus prononcée chez les patients présentant des UD multiples. En revanche, le Tracleer n'a pas montré d'efficacité sur la cicatrisation des UD. Il est utilisé à une dose initiale de 62,5 mg x 2/j pendant 1 mois et augmentée à 125 mg x 2/j en cas de bonne tolérance clinique et hépatique. Il est bien toléré avec comme principal effet secondaire une élévation des enzymes hépatiques qui nécessite un contrôle mensuel des transaminases.

● Mesures préventives générales

>>> La recherche de facteurs aggravants

La recherche de facteurs aggravant le phénomène de Raynaud doit être rigoureuse. Le tabagisme est un surrisque important au cours de la ScS de développer des UD. Il faut essayer d'obtenir le sevrage des patients en s'aidant d'une consultation anti-tabac. La consommation de cannabis ou de cocaïne doit également être formellement contre-indiquée. La prise de médicaments vasoconstricteurs aggrave le phénomène de Raynaud. Elle doit être recherchée et évitée si possible (**tableau I**).

Les bêtabloquants n'ont qu'une contre-indication relative et, lorsqu'ils sont absolument nécessaires, il faudra donner la préférence aux cardiosélectifs. En cas d'histoire ulcéreuse sévère ou d'ischémie distale, il faudra rechercher une atteinte macrovasculaire qui peut être à l'origine d'une aggravation des phénomènes microcirculatoires.

>>> L'éducation des patients

Les mesures de protection contre le froid et les intempéries doivent être expliquées aux patients. Cette pro-

Décongestionnants nasaux
– Pseudo-éphédrine – Phényléphrine – Phénylpropanolamine
Antimigraineux dérivés de l'ergot de seigle
– Dihydroergotamine – Ergotamine
Bêtabloquants
Collyres bêtabloquants antiglaucomateux
Traitements de l'hyperprolactinémie
– Bromocriptine – Cabergoline – Lisuride
Antiparkinsoniens

TABLEAU I : Médicaments vasoconstricteurs contre-indiqués au cours de la sclérodémie. D'après Francès et al., 2008 [13].

tection doit concerner les mains et les pieds, mais également le nez, les oreilles et le visage. L'utilisation de gants et de sous-gants, de chaussures à semelles épaisses et de chauffettes doit être recommandée.

Les variations thermiques doivent être évitées au maximum, notamment lors des tâches ménagères (ménage, vaisselle, congélateur...). Il est important de repérer les comportements à risques des patients, lors des loisirs ou dans le cadre professionnel, qui pourraient entraîner des microtraumatismes répétés, même minimes (frappe clavier, piqûre, bricolage, jardinage, couture, cuisine). Le reclassement professionnel doit être envisagé pour tout patient exposé au froid, ayant un métier à risque de vibrations, de microtraumatismes, ou de blessures répétées.

Conclusion

Les UD sont une complication fréquente au cours de la ScS et source de douleurs et d'un handicap important. Leur prise en charge repose sur un traitement curatif, à la fois systémique avec de l'Iloprost

et des traitements locaux qui vont permettre d'accélérer la cicatrisation. Ces mesures curatives doivent être absolument accompagnées des mesures préventives. Ces dernières reposent à la fois sur une éducation du patient qu'il faut optimiser et un traitement médicamenteux par inhibiteurs calciques; et pour les patients les plus sévères du Tracleer.

Bibliographie

1. TAMBY MC *et al.* New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*, 2003; 2: 152-17.
2. LEROY EC *et al.* Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*, 1988; 15: 202-205.
3. LEROY EC, MEDSGER TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 2001; 28: 1573-1576.
4. LE GUERN V *et al.* Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology*, 2004; 43: 1129-1237.
5. STEEN VD, MEDSGER TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66: 940-944.
6. STEEN V *et al.* Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2009; 48 Suppl. 2: iii19-24.
7. HACHULLA E *et al.* Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol*, 2007; 34: 2423-2430.
8. RANNOU F *et al.* Assessing disability and quality of life in systemic sclerosis: construct validities of the Cochin Hand Function Scale, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Systemic Sclerosis HAQ, and Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey. *Arthritis Rheum*, 2007; 57: 94-102.
9. MOUTHON L *et al.* Impact of digital ulcers on disability and health-related quality of life in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2009; 69: 214-217.

POINTS FORTS

- ⇒ Près d'un patient sclérodermique sur deux développe au moins un ulcère digital au cours de sa maladie. On distingue les ulcères digitaux de mécanisme purement ischémique, préférentiellement localisés au niveau de la pulpe des doigts, des ulcères d'origine mécanique qui se trouvent en regard des reliefs osseux ou d'une calcinose.
- ⇒ Les UD sont souvent l'objet de complications, puisqu'un tiers d'entre eux vont se surinfecter durant le suivi, et qu'environ 10 % vont se compliquer d'ostéite.
- ⇒ Les ulcères digitaux sont associés à une augmentation du handicap global, du handicap de la main et à une diminution de la mobilité de la main et du poignet.
- ⇒ La prise en charge des ulcères digitaux repose sur des mesures curatives et préventives: le traitement curatif repose essentiellement sur l'utilisation des analogues de la prostacycline par voie intraveineuse (Iloprost), malgré un niveau de preuve faible. Le traitement préventif, en plus des calcium- bloqueurs, repose sur la prescription de Tracleer, dont l'efficacité a été démontrée dans la prévention des récurrences d'ulcères digitaux par deux études contrôlées, randomisées contre placebo.

10. SCORZA R *et al.* Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol*, 2001; 19: 503-508.
11. THOMPSON AE *et al.* Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2001; 44: 1841-1847.
12. BRUECKNER CS *et al.* Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis - analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 1475-1478.
13. FRANCES C *et al.* Management of digital ulcers from systemic scleroderma. *Presse Med*, 2008; 37: 271-285.

14. SEIBOLD MM-CM JR, DENTON CP *et al.* Bosentan reduces the number of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2006; 65 Suppl. II: 90.
15. 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.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.