



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
www.em-consulte.com



## CLINIQUE

# Les ulcères digitaux de la sclérodémie systémique

Digital ulcers in systemic scleroderma

C. Lok<sup>a,\*</sup>, L. Mouthon<sup>b</sup>, M. Ségard<sup>c</sup>, M.-A. Richard<sup>d</sup>,  
L. Guillevin<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Service de dermatologie, hôpital sud, CHU, université Picardie-Jules-Verne, 80054 Amiens cedex 1, France

<sup>b</sup> Faculté de médecine Paris-Descartes, université Paris-Descartes, pôle de médecine interne, centre de référence pour les vascularités nécrosantes et la sclérodémie systémique, hôpital Cochin, AP-HP, 27, rue du faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France

<sup>c</sup> Clinique dermatologique, hôpital Huriez, CHU, 59037 Lille cedex, France

<sup>d</sup> Service de dermatologie, hôpital de la Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex, France

Reçu le 1<sup>er</sup> mars 2011 ; accepté le 24 juin 2011

Disponible sur Internet le 11 octobre 2011

## Histoire naturelle et complications

La sclérodémie systémique est une affection généralisée du tissu conjonctif, des artérioles et des micro-vaisseaux, caractérisée par :

- une atteinte vasculaire due à une vasculopathie proliférative et oblitérante responsable de l'hypertension artérielle pulmonaire ainsi que de l'atteinte rénale et digitale ;
- une fibrose tissulaire intéressant principalement la peau, le poumon, le cœur et le tube digestif ;
- des anomalies de l'immunité humorale et cellulaire avec en particulier une activation auto-immune comme en témoigne la présence d'auto-anticorps antinucléaires. Des auto-anticorps plus spécifiques peuvent être associés, anticorps anti-centromères chez 30 % des patients, antitopoisomérase I (anti-Scl70) chez dix à 20 % des patients, plus rarement anti-ARN polymérase III et anti-fibrillarine (ou U3 RNP) [1,2].

## Données épidémiologiques

Il s'agit d'une pathologie rare avec une prévalence de six à 26 cas pour 100 000 habitants [3–5]. Les progrès dans la compréhension de la physiopathologie de la sclérodémie systémique et de son histoire naturelle ont permis une détection plus précoce de la maladie et d'identifier des sous groupes de patients présentant des profils plus à risque de complications [6].

### MOTS CLÉS

Sclérodémie systémique ;  
Ulcères digitaux ;  
Phénomène de Raynaud ;  
Inhibiteurs calciques ;  
Analogues de la prostacycline ;  
Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 ;  
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Lok.catherine@chu-amiens.fr (C. Lok).

**KEYWORDS**

Systemic scleroderma;  
Digital ulcers;  
Raynaud's phenomenon;  
Calcium channel antagonists;  
Prostacyclins;  
Phosphodiesterase-5 inhibitors;  
Endothelin receptor antagonists

Les ulcères digitaux (UD) sont une complication fréquente de la sclérodémie systémique puisque 15 à 25 % patients ont des UD actifs et que 35 à 50 % des patients feront un UD au cours de leur maladie [7–11]. Ces UD sont de tailles variables parfois fibrineux ou nécrotiques. Les petits ulcères peuvent être masqués par une hyperkératose. Des petites cicatrices sous forme de dépressions cupuliformes millimétriques permettent un diagnostic rétrospectif (Fig. 1).

## Données physiopathologiques

On décrit trois mécanismes souvent intriqués d'apparition des UD [11].

Le mécanisme principal est ischémique dû à la vasculopathie fibroproliférative intimale. Il se manifeste principalement par une atteinte des pulpes digitales prédominant aux trois premiers doigts. Cette vasculopathie touche les artères de petit calibre. Elle est initialement fonctionnelle (vasoconstriction) et réversible puis s'accompagne secondairement d'anomalies ultrastructurales se caractérisant par une prolifération des cellules de l'intima, une hypertrophie de la media puis une fibrose de l'intima. Cette vasculopathie s'accompagne d'une souffrance endothéliale avec la production de substances vasoconstrictives dont l'endothéline-1, neurohormone qui joue un rôle dans le développement de l'atteinte vasculaire, par l'intermédiaire de récepteurs à l'endothéline A (ET<sub>A</sub>) et l'endothéline B (ET<sub>B</sub>) situés sur les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses. Parallèlement, la production de substances vasodilatatrices est diminuée (prostacycline, calcitonin gene related peptide (CGRP), monoxyde d'azote) [12]. À cette atteinte s'associe une activation plaquettaire pouvant être à l'origine de thromboses des petits vaisseaux. Cette vasculopathie est donc responsable d'un rétrécissement de la lumière artériolaire et d'une ischémie en aval [13,14]. Elle est commune à l'atteinte des vaisseaux digitaux, rénaux et pulmonaires.



Figure 1. Cicatrices pulpaire doigts III et IV (et UD actif doigt II).

Un autre mécanisme responsable d'UD est un facteur traumatique atteignant principalement la peau scléreuse sous tension en regard du dos des articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes en flexion.

Enfin, des lésions de calcinose peuvent se compliquer d'une extrusion calcaire inflammatoire qui s'ouvre à la peau.

Certaines études ne s'intéressent qu'aux UD de mécanisme ischémique, tandis que d'autres considèrent tous les UD, quel que soit leur mécanisme, ce qui explique en partie les différences de prévalence des UD rapportées dans la littérature.

## Histoire naturelle

Plusieurs études récentes comparant les patients atteints ou non d'UD ont permis de mieux connaître l'histoire naturelle des UD de la sclérodémie et de définir les facteurs prédictifs d'apparition d'UD [9–15].

Ces ulcères sont plus fréquents :

- chez les patients de sexe masculin. Il s'agit du principal facteur prédictif d'apparition d'UD OR 2,24 (1,5–3,2) ;
- chez les patients jeunes lors de l'apparition du phénomène de Raynaud ;
- chez les patients ayant une forme de sclérodémie systémique diffuse. Ainsi l'étude de 3656 patients de la base de données européenne EUSTAR a montré que 42,7 % des patients à sclérodémie diffuse avaient présenté des UD versus 32,9 % des patients à forme systémique limitée. De façon concordante avec cette étude, les UD sont plus fréquents chez patients ayant un score de Rodnan élevé ( $11 \pm 10$  chez les patients avec UD versus  $7 \pm 6$  chez les patients sans UD dans l'étude de Hachulla et al.). Le score d'atteinte cutanée de Rodnan combine l'intensité de la sclérose de 0 à 3 et son étendue avec mesure en 17 zones. De même les UD sont plus fréquents chez les patients ayant des anticorps anti-Scl70 (OR 1,8 [1,3–2,49]) ;
- chez les patients atteints de certaines complications viscérales : pulmonaires (troubles de diffusion du CO : DLCO inférieur à 60 % aux épreuves fonctionnelles respiratoires). Une corrélation entre UD et hypertension artérielle pulmonaire témoignant d'une vasculopathie étendue et évolutive n'est pas retrouvée dans toutes les études.

Des auteurs ont aussi proposé récemment un score capillaroscopique prédictif de l'apparition d'UD [16].

Les UD sont souvent multiples, 39% des patients de l'étude de Hachulla et al. présentent plusieurs UD lors d'un épisode [11]. Dans cette étude, les UD étaient répartis de façon identique entre les deux mains, avec une atteinte plus fréquente des trois premiers doigts.

La cicatrisation est souvent longue, quantifiée à  $105 \pm 97$  jours dans cette étude. Les UD sont une complication précoce de cette maladie, 70% des ulcères digitaux apparaissant dans les cinq premières années d'évolution. Leur apparition semble retardée par les traitements vasodilatateurs.

### Complications des ulcères digitaux [11,12,14]

En dehors des douleurs intenses retentissant sur la qualité de vie et maximales en cas d'atteinte des index [14], les complications les plus fréquentes sont la récurrence et les complications infectieuses. Un quart des patients récidivent en moins d'un an et 32% en moins de deux ans. Le risque de récurrence ultérieure est plus élevé si la première récurrence a lieu en moins de deux ans.

Une infection de l'UD et des tissus mous survient chez un tiers des patients, les signes d'appel sont un érythème sensible et extensif, un exsudat purulent, une extension rapide de la nécrose, des signes généraux ou des complications infectieuses secondaires (ostéites, arthrites, endocardites). Environ 10% des UD se compliquent d'une ostéite évoquée devant un retard de cicatrisation ou un contact osseux à l'exploration de la plaie. Le diagnostic est parfois difficile au vu des radiographies ou scanners nécessitant d'autres examens (scintigraphies, IRM, biopsie chirurgicale).

Une étude récente radiographique montre que l'existence d'UD est un facteur prédictif de progression d'une acro-ostéolyse et de calcinose des mains, soulignant la participation vasculaire à leur apparition [17].

Les épisodes d'ischémie digitale avec un doigt froid cyanotique sont aussi fréquents. Plus rarement peuvent être associés des épisodes de gangrènes ischémiques digitales avec des plaques de nécroses extensives d'évolution aiguë correspondant à une atteinte de plus gros vaisseaux [11,12].

Ces complications sont responsables d'hospitalisations chez la moitié des patients d'une durée moyenne de  $8,6 \pm 5,8$  jours dans une étude [11]. Les risques majeurs sont l'amputation, soit spontanée soit chirurgicale quand elle est nécessaire.

### Impact fonctionnel des ulcères digitaux

La sclérodermie systémique est à l'origine d'un handicap important et d'une altération de la qualité de vie [18,19]. En effet, surviennent au cours de la sclérodermie systémique une atteinte cutanée et articulaire à l'origine de raideur des doigts, mains et poignets pouvant aller jusqu'à la rétraction en flexion de doigts dont l'importance peut être évaluée par la mesure de la distance doigts-paume. Les atteintes tendineuses et les calcinose, avec ses risques d'extériorisation et de plaies chroniques, peuvent majorer la gêne fonctionnelle des patients.

Ce handicap doit être évalué et surveillé régulièrement. Il peut être évalué grâce à des échelles de mesures générales

et à des échelles spécifiques adaptées à la sclérodermie systémique.

Le handicap global caractérisé par la gêne fonctionnelle globale ressentie par le patient en rapport avec sa sclérodermie systémique est habituellement mesuré par le questionnaire de santé HAQ (health assessment questionnaire) qui a été validé chez les patients sclérodermiques. Il a été secondairement modifié en y ajoutant cinq échelles visuelles analogiques permettant d'évaluer spécifiquement le retentissement fonctionnel des atteintes spécifiques de la sclérodermie : le phénomène de Raynaud, les ulcères digitaux, les troubles gastro-intestinaux, l'atteinte pulmonaire et la sévérité globale de la sclérodermie du point de vue du patient. Il a été montré que le score moyen du HAQ ainsi modifié était bien corrélé aux modifications du score cutané de Rodnan et à la survie des patients [20,21].

Plusieurs échelles spécifiques de handicap peuvent être utilisées au cours de la sclérodermie systémique. Ainsi, il a été récemment montré que l'échelle fonctionnelle de la main de Cochin qui évalue le handicap lié à l'incapacité fonctionnelle de la main [22] et qu'une échelle de mesure du handicap fonctionnel de la bouche « mouth handicap in systemic sclerosis » (MHISS) [23] peuvent être utilisées au cours de la sclérodermie systémique. La mesure simultanée du questionnaire global HAQ et de l'indice fonctionnel de la main de Cochin a permis aussi de souligner que le handicap global est en très grande partie expliqué par le handicap de la main (75%) chez le patient sclérodermique [23].

Enfin, le MACTAR, « McMaster Toronto Arthritis Patient Preference Disability Questionnaire », échelle fonctionnelle mesurant l'avis global du patient sur son handicap, peut aussi être utilisée et semble apporter des informations supplémentaires par rapport aux échelles de handicap global ou spécifique [24].

L'impact des UD sur le handicap a été bien établi. Une étude menée sur 213 patients sclérodermiques pour évaluer l'impact d'un ulcère digital sur le handicap de la main et sur le handicap global de la sclérodermie systémique a mis en évidence des scores de handicap global et de handicap de la main significativement plus élevés chez des patients ayant des UD comparativement aux patients n'ayant pas d'UD. Dans cette étude, la composante psychologique de la qualité de vie (SF-36) était plus altérée et le préjudice esthétique plus important chez les patients ayant des UD [25].

### Traitements locaux des ulcérations digitales

#### Spécificités de la prise en charge locale des ulcérations digitales

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



**Figure 2.** Rétraction des doigts en flexion, sclérose et xérose cutanée.

La sclérose cutanée et la xérose cutanée freinent la cicatrisation et peuvent générer de nouvelles plaies, notamment au niveau des zones de flexion. Il est donc nécessaire d'hydrater par l'application pluriquotidienne de cold cream, ou d'émollient neutre et de traiter rapidement les fissures par des crèmes réparatrices et cicatrisantes pour éviter l'évolution vers un UD (Fig. 2).

### Prise en charge de la douleur locale

Les UD sont très douloureux, l'anesthésie locale par crème ou gel anesthésique local est donc indispensable en cas de détersion. Un traitement antalgique médicamenteux par voie générale avant le soin est souvent nécessaire, éventuellement associé à un anxiolytique.

L'utilisation du MEOPA (Entonox®, Kalinox®), gaz à visée antalgique, peut être utile lors de détersion plus importante ou en cas d'UD hyperalgiques.

### Choix du pansement

Comme pour toute plaie chronique, il faut adapter le pansement au stade de la plaie. Néanmoins, la localisation des UD nécessite quelques adaptations. Il faut choisir des pansements pratiques et de petite taille qui s'adaptent facilement aux doigts afin d'améliorer le confort du patient en facilitant ses mouvements dans la vie quotidienne (Fig. 3). Il faudra ainsi privilégier les pansements conformables (films ou extra minces, les doigtiers, les pansements multicouches fins) et les pansements non adhérents. Les hydrocellulaires autant que les hydrocolloïdes peuvent être indifféremment utilisés, selon les habitudes de prescription. Les hydrogels dont certains existent sous forme conformable peuvent être utilisés pour la détersion. Les pansements fins avec tulles ou interfaces sont pratiques quand l'UD est détergé car ils évitent l'accumulation de plusieurs couches de pansements primaires et secondaires. Les crèmes, comme l'acide hyaluronique, sont faciles d'utilisation et indolores à l'ablation mais doivent être recouvertes d'un pansement secondaire. La vitamine E sous forme de gel réduirait le temps de cicatrisation, selon une étude ouverte récente randomisée comparant



**Figure 3.** Ulcérations digitales multiples chez un jeune patient actif nécessitant des pansements de petite taille.



**Figure 4.** Doigtier plastique.

soins locaux standards et vitamine E versus soins locaux standards seuls [26]. En pansement secondaire l'utilisation de doigtier en plastique peut être utile et pratique chez des patients actifs (Fig. 4).

### Cas particuliers

#### Ulcérations digitales nécrotiques

À ce stade, une antiseptie est nécessaire, suivie d'un pansement sec pour laisser sécher la nécrose. (Fig. 5 et 6) Un avis chirurgical est indispensable pour envisager une amputation limitée de la zone nécrotique, toutefois les auto-amputations sont courantes.

#### Les greffes cutanées

Sur des UD bourgeonnants, des greffes cutanées en pastilles ou en petits filets peuvent être proposées à visée cicatrisante et antalgique.

### Traitements généraux des ulcères digitaux

#### Les mesures thérapeutiques

Des recommandations ont été émises par un groupe d'experts français et précisent les principales mesures



Figures 5 et 6. Ulcérations digitales nécrotiques.

thérapeutiques à adopter [12]. Elles comprennent plusieurs volets : prévention, thérapeutique locale (déjà abordée précédemment) et générale.

## Les traitements curatifs

### Traitements vasodilatateurs

Peu de traitements ont fait preuve de leur efficacité. Plusieurs essais randomisés comprenant de petites séries de malades ont montré l'efficacité de l'iloprost (Ilomédine®) qui est administrée par voie veineuse à la posologie de 0,5 à 2 ng/kg par minute pendant six à huit heures par jour en cures de cinq jours au minimum [27]. Ce médicament est recommandé par le groupe de recherche européen sur la sclérodermie EUSTAR [28]. D'autres vasodilatateurs pourraient avoir une action bénéfique. Les inhibiteurs calciques, efficaces dans une étude comparant nifedipine versus iloprost mais sans groupe placebo, ont un niveau de preuve d'efficacité B et sont souvent proposés en première intention [12]. Le sildénafil (Revatio®), inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5, augmenterait de façon importante le flux digital capillaire [29]. Une étude pilote portant sur 16 patients suggère son efficacité sur la cicatrisation ce qui est à confirmer [30]. Il en va de même pour les statines qui pourraient avoir un effet positif sur des ulcères constitués



Figure 7. Ulcération digitale infectée.

en améliorant la dysfonction endothéliale par des propriétés immunomodulatrices et anti inflammatoires associées à un effet anti thrombotique [31]. Les antiagrégants plaquet-taires sont recommandés par le groupe français d'experts en raison de la participation des plaquettes à la physiopathologie de l'oblitération vasculaire, malgré l'absence d'études démontrant leur efficacité [12].

### Gestion et traitements des surinfections

Les germes les plus souvent en cause sont le staphylocoque doré et le streptocoque hémolytique du groupe A, plus rarement des bacilles Gram négatif (bacille pyocyanique) ou des anaérobies (Fig. 7).

En cas d'infection d'ulcères diffusant aux téguments périphériques, le traitement de première intention proposé peut être une synergistine (Pyostacine® 2 à 4 g/j) ou l'association amoxicilline/acide clavulanique (Augmentin® 2 à 4 g/j) pendant dix à 15 jours en l'absence d'ostéite.

En cas d'ostéite, la décision se prend de préférence en consultation médico chirurgicale. Le traitement est une double antibiothérapie à diffusion osseuse (par exemple dalacine, rifampicine pour traiter une infection à staphylocoque doré) idéalement adaptée au germe identifié en évitant la rifampicine en monothérapie pendant six semaines minimum.



Figure 8. UD infectée avec ostéoarthritis.

Une amputation pourra être nécessaire notamment en cas d'ostéoarthritis (Fig. 8).

### Place de la chirurgie

Les indications chirurgicales sont assez restreintes : amputations limitées en cas de nécroses ischémiques ou en cas d'ostéo-arthrites (cf ci-dessus), exérèses souvent partielles de calcinoses pouvant aider à la cicatrisation. Les sympathectomies digitales peuvent quelquefois entraîner une amélioration transitoire mais sans bénéfice démontré. Dans de rares cas, une arthrodeuse en position de fonction des articulations interphalangiennes proximales pourra être proposée.

### Les traitements préventifs

#### Éviction des facteurs de risque

Il faut diminuer l'exposition au froid par le port de vêtements longs, de gants, en évitant les changements de température dans la mesure du possible. Il faut également éviter les médicaments vasoconstricteurs : les dérivés de l'ergot de seigle, les collyres  $\beta$ -bloquants, les décongestionnants nasaux, les inhibiteurs de la lactation, certains antiparkinsoniens. En cas d'indication formelle des  $\beta$ -bloquants, préférer les cardiosélectifs. Le sevrage du tabac et éventuellement du cannabis et de la cocaïne est essentiel.

L'aménagement du poste de travail pourra être discuté. Le port d'orthèses ou de certains pansements protecteurs pourrait être utile en cas d'UD récidivants au même endroit.

#### Rééducation

Une rééducation personnalisée à débiter si possible en milieu spécialisé pourra être proposée avec comme objectifs la lutte contre les déformations articulaires, contre l'enraidissement, l'œdème, la sclérose cutanée par des techniques d'adaptation posturale, de drainage, massage tissulaire. Le rééducateur insistera sur les gestes néfastes à éviter. Des orthèses de repos et/ou des orthèses dynamiques en flexion ou en extension pourront être proposées.

#### Traitements médicamenteux préventifs

Les inhibiteurs calciques, en particulier la nifédipine, et l'iloprost sont recommandés par l'EULAR en raison de leur ancienneté d'utilisation bien qu'ils n'aient pas été évalués spécifiquement dans cette indication en dehors d'une étude ancienne de faible effectif pour la nifédipine [28].

Le seul médicament qui ait aujourd'hui une AMM dans la prévention de la survenue des ulcères digitaux de la sclérodémie systémique est le bosentan, antagoniste par voie orale des récepteurs de l'endothéline. Deux essais thérapeutiques randomisés ont permis de démontrer cette efficacité et d'obtenir l'AMM [32,33]. Dans les deux essais, les patients sous bosentan étaient moins susceptibles de développer de nouveaux ulcères digitaux multiples et le délai d'apparition entre deux ulcères digitaux successifs était plus long sous bosentan. L'effet du bosentan sur la réduction du nombre de nouveaux ulcères digitaux était plus prononcé chez les patients présentant des ulcères digitaux multiples. Dans les deux essais, aucun effet du

bosentan sur le temps de cicatrisation des ulcères digitaux n'a été observé. La prescription du bosentan nécessite la surveillance mensuelle des enzymes transaminases hépatiques et l'association à une contraception chez la femme en âge de procréer.

### Déclaration d'intérêts

C. Lok : Actéliion ; Coloplast ; Heathcare ; Iris ; Mölnlycke ; Pfizer.

L. Mouthon est consultant pour les laboratoires Actéliion, CSL Behring, Cytheris, GSK, LFB biomédicaments, Lilly, Pfizer.

M. Ségard : Actelion, Coloplast, Urgo.

L. Guillevin est consultant pour le laboratoire Actéliion.

M.A. Richard est investigatrice et conférencière pour les laboratoires Actelion.

### Références

- [1] Charles C, Clements P, Furst DE. Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet* 2006;367:1683–91.
- [2] Hachulla E, Dubucquoi S. Intérêt des anticorps antinucléaires pour le diagnostic, la classification et le pronostic de la sclérodémie systémique. *Rev Med Interne* 2004;25:442–7.
- [3] Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778–99.
- [4] Magnant J, Diot E. Sclérodémie systémique : épidémiologie et facteurs environnementaux. *Press Med* 2006;35:1894–901.
- [5] Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillevin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology* 2004;43:1129–37.
- [6] Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis. 1972–2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940–4.
- [7] Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis. Demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine* 2002;81:139–53.
- [8] Chung L, Fiorentino D. A pilot trial of treprostinil for the treatment and prevention of digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:880–2.
- [9] Tiev KP, Diot E, Clerson P, Dupuis-Siméon F, Hachulla E, Hatron PY et al. Clinical features of scleroderma patients with or without prior or current ischemic digital ulcers: post-hoc analysis of a nationwide multicenter cohort (itineraire-sclerodermie). *J Rheumatol* 2009;36:1470–6.
- [10] Sunderkötter C, Herrgott I, Brückner C, Moizadeh P, Pfeiffer C, Gerss J, et al. Comparison of patients with or without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *Br J Dermatol* 2009;160:835–43.
- [11] Hachulla E, Clerson P, Launay D, Lambert M, Morell-Dubois S, Queyrel V, et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single center retrospective study. *J Rheum* 2007;34:2423–30.
- [12] Frances C, Allanore Y, Cabane J, Carpentier P, Dumontier C, Hachulla E, et al. Prise en charge des ulcères digitaux de la sclérodémie systémique. Recommandations d'un groupe pluridisciplinaire d'experts. *Presse Med* 2008;37:271–85.
- [13] Servettaz A, Agard C, Tamby MC, Guilpain P, Guillevin L, Mouthon L. Physiopathologie de la sclérodémie systémique : état des lieux sur une affection aux multiples facettes. *Press Med* 2006;35:1903–15.

- [14] Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;48:19–24.
- [15] Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR scleroderma trials and research group database. *Ann Rheum Dis* 2007;66:754–63.
- [16] Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, D'Amico R, Malagoli V, Giuggioli D, et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum* 2009;61:688–94.
- [17] Avouac J, Mogavero G, Guerini H, Drapé JL, Mathieu A, Kahan A, et al. Predictive factors of hand radiographic lesions in systemic sclerosis: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:630–3.
- [18] Poole JL, Steen VD. The use of the health assessment questionnaire (HAQ) to determine physical disability in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 1991;4:27–31.
- [19] Hudson M, Steele R, Taillefer S, Baron M. Quality of life in systemic sclerosis: psychometric properties of the world health organization disability assessment schedule II. *Arthritis Rheum* 2008;59:270–8.
- [20] Steen VD, Medsger Jr TA. The value of the health assessment questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time. *Arthritis Rheum* 1997;40:1984–91.
- [21] Clements PJ, Wong WK, Hurwitz EL, Furst DE, Mayes M, White B, et al. The disability index of the health assessment questionnaire is a predictor and correlate of outcome in the high-dose versus low-dose penicillamine in systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:653–61.
- [22] Rannou F, Poiraudou S, Berezne A, Baubet T, Le Guern V, Cabane J, et al. Assessing disability and quality of life in systemic sclerosis: construct validities of the cochin hand function scale, health assessment questionnaire (HAQ), systemic sclerosis HAQ, and MOS SF-36. *Arthritis Rheum* 2007;57:94–102.
- [23] Mouthon L, Rannou F, Berezne A, Pagnoux C, Arene JP, Fois E, et al. Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: the mouth handicap in systemic sclerosis scale. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1651–5.
- [24] Mouthon L, Rannou F, Berezne A, Pagnoux C, Guilpain P, Goldwasser F, et al. Patient preference disability questionnaire in systemic sclerosis: a cross-sectional survey. *Arthritis Rheum* 2008;59:968–73.
- [25] Mouthon L, Mestre-Stanislas C, Berezne A, Rannou F, Guilpain P, Revel M, et al. Impact of digital ulcers on disability and health-related quality of life in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:214–7.
- [26] Fiori G, Galluccio F, Braschi F, Amanzi L, Miniati I, Conforti ML, et al. Vitamin E gel reduces time of healing of digital ulcers in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:51–4.
- [27] Wigley FM. Vascular disease in scleroderma. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;2–3:150–75.
- [28] Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR scleroderma trials and research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68:620–8.
- [29] Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005;112:2980–5.
- [30] Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, Huscher D, Scherer HU, Worm M, et al. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1475–8.
- [31] Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol* 2008;35:1801–8.
- [32] Korn JH, Mayes M, Matucci-Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50:3985–93.
- [33] Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Hsu VM, Carpentier P, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:32–8.