

Table des matières

Première partie : Revue de la littérature

Article 1 : Atteintes macrovasculaires de la Sclérodermie : État de la question en 2019.....	2
1) Les différentes topographies de l'atteinte macrovasculaire dans la ScS.....	3
a) Atteinte coronarienne et Score Calcique Coronaire (SCC).....	4
b) Atteinte cérébrale.....	5
c) Atteinte carotidienne et mesure de l'Épaisseur Intima Media (EIM).....	7
d) Atteinte vasculaire périphérique.....	10
e) Rigidité aortique et mesure de la Vitesse de l'Onde de Pouls (VOP)	15
2) Dysfonction endothéliale et étude de la Dilatation Induite par le Flux ou Flow-Mediated Dilatation (FMD)	18
3) Hypothèses physiopathologiques de l'atteinte macrovasculaire.....	21
4) Conclusion.....	24
5) Bibliographie.....	25

Deuxième partie : Étude SCLEROMACROVASC

Article 2 : Caractéristiques des patients atteints de sclérodermie systémique souffrant d'une amputation d'un segment d'un membre inférieur. Etude collaborative au sein du GFRS.....	33
Introduction.....	34
Matériels et Méthodes	35
Résultats.....	36
Discussion.....	44
Conclusion.....	48
Bibliographie.....	49
Annexe 1.....	53
Annexe 2.....	55
Annexe 3.....	56

La Sclérodémie Systémique (ScS) est une maladie auto-immune rare du tissu conjonctif entraînant une fibrose cutanée et viscérale. Elle est également caractérisée par une atteinte du réseau microvasculaire, entraînant un syndrome de Raynaud, des ischémies digitales, des anomalies à la capillaroscopie, et pour certains patients, une hypertension artérielle pulmonaire et une crise rénale sclérodermique. Cette microangiopathie pourrait être le point de départ de la physiopathologie de la maladie [1]. En effet, l'activation fibroblastique, qui conduit à la fibrose caractéristique de la maladie, pourrait résulter de lésions microvasculaires avec une agression endothéliale initiale, accompagnée secondairement d'une réaction inflammatoire et immunitaire dérégulée, conduisant à la fibrose [2]. Histologiquement, cette atteinte vasculaire est caractérisée par une hyperplasie et une prolifération de l'intima et de la média, ainsi qu'une fibrose adventitielle. Alors que la microangiopathie de la ScS est une évidence clinique et histologique, certains patients présentent des complications macrovasculaires qui influencent la morbi-mortalité.

L'objectif de ce travail est de réaliser une mise au point avec une revue de la littérature la plus exhaustive possible, en étudiant les différentes topographies de l'atteinte macrovasculaire chez les patients atteints de ScS. Les résultats des principales études ont été synthétisés sous forme de tableaux selon le mode d'investigation utilisé. Les différents articles ont été recueillis après consultation de la base de données PubMed. Nous nous sommes limités aux articles originaux et aux revues, en anglais ou en français, qui ciblaient l'atteinte macrovasculaire dans la sclérodémie. Seules des études sur l'homme ont été rapportées dans les tableaux.

1) Les différentes topographies de l'atteinte macrovasculaire dans la ScS

La ScS est une maladie chronique responsable d'une réduction significative de la survie, plus importante dans les formes cutanées diffuses (définies par l'extension de la fibrose cutanée au-dessus des coudes et des genoux, avec atteinte du tronc) et dépendante principalement du type d'atteinte d'organe. Aussi, dès 1996, Bryan *et al* estimaient une multiplication par 4 de la mortalité chez 283 patients atteints de ScS sur un suivi moyen de 6,6 ans, et 29 % des décès étaient attribuables à une cause cardiovasculaire [3]. Plus récemment, Elhai *et al* analysaient 2719 décès de patients ScS en France, entre 2000 et 2011, et notaient une cause cardiovasculaire plus

importante chez les patients ScS par rapport à la population générale (HR = 3,19) [4]. Cependant la part de l'atteinte macrovasculaire dans le décès n'était pas détaillée dans ces études. Plusieurs études épidémiologiques se sont intéressées à la prévalence de l'atteinte macrovasculaire chez les patients atteints de ScS en comparaison avec un groupe témoin apparié sur les facteurs de risque cardiovasculaires (FRCV) (**Tableau 1**). Ces études sont toutes en faveur d'une augmentation de la prévalence de l'atteinte macrovasculaire chez les patients atteints de ScS, que ce soit une atteinte coronarienne, cérébrale ou vasculaire périphérique

a) Atteinte coronarienne et Score Calcique Coronaire (SCC)

La plus large cohorte, de Chu *et al*, qui portait sur 1344 patients atteints de ScS, retrouvait une incidence d'infarctus du myocarde (IDM) plus élevée dans le groupe ScS par rapport aux témoins sains, et la ScS apparaissait comme un facteur de risque indépendant d'IDM, au même titre que l'hypertension artérielle (HTA) et le diabète [5] (**Tableau 1**). Les autres cohortes publiées retrouvaient des résultats similaires avec une augmentation du risque relatif d'IDM, par rapport aux témoins sains, de 1,9 dans la cohorte de Ngian *et al* [6], de 1,8 dans la cohorte de Man *et al* [7], de 3,3 dans celle de Nordin *et al* [8], et de 3,5 dans celle d'Avina-Zubieta *et al* [9] (**Tableau 1**).

L'atteinte cardiaque spécifique de la ScS peut toucher la microcirculation coronaire et la distinction avec une atteinte coronaire macrovasculaire, athéromateuse ou non, est difficile à évaluer sans imagerie. Deux études se sont intéressées au Score Calcique Coronaire (SCC), calculé à partir d'un scanner thoracique sans injection de produit de contraste, et qui permet de quantifier l'athérome coronaire, facteur de mauvais pronostic lorsqu'il est élevé. Khurma *et al* retrouvaient un SCC plus élevé chez 17 patients atteints de ScS par rapport à 17 témoins sains, dans des valeurs qui correspondaient à un athérome coronaire débutant [10]. Mok *et al* retrouvaient également un SCC élevé chez 6/19 patients atteints de ScS, avec peu de FRCV, avec une association à l'âge et à la sévérité de la ScS [11]. Parmi ces 6 patients, 2 présentaient des sténoses coronariennes significatives en angioscanner.

Cependant le score calcique ne préjuge en rien de la présence ou non d'une sténose coronarienne asymptomatique. Dans l'étude d'Akram *et al*, où 172 coronarographies réalisées chez des patients atteints de ScS symptomatiques étaient étudiées rétrospectivement (âge moyen de 61 ans ; douleur thoracique ou dyspnée), la prévalence d'une lésion coronarienne significative était de 22 % (38/172) [12]. D'après les auteurs, ces résultats ne sont pas différents de ceux retrouvés dans la population générale. Dans une autre étude réalisée cette fois chez des patients atteints de ScS asymptomatiques, 5/14 présentaient des calcifications coronaires et 3/14 une sténose significative [13]. Cependant l'absence de groupe contrôle dans ces 2 études ne permet pas de conclure à une augmentation ou non de la prévalence de l'atteinte macrovasculaire coronaire chez les patients atteints de ScS.

b) Atteinte cérébrale

Une étude rétrospective récente de Ying *et al*, sur la base de données des vétérans des États-Unis, retrouvait un taux d'incidence d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) plus élevé chez 4545 patients atteints de ScS (83 % d'hommes) par rapport à 9090 témoins [14] (**Tableau 1**). Les FRCV étaient plus fréquents dans le groupe ScS mais le risque relatif d'AVC était de 1,21 après ajustement sur ces FRCV [14]. Dans l'étude de Man *et al*, l'incidence d'AVC était également augmentée au cours de la ScS par rapport au groupe témoin [7] (**Tableau 1**). L'atteinte vasculaire cérébrale, qui semble augmentée dans la ScS, pourrait résulter d'une microvasculopathie, et la part de l'atteinte macrovasculaire est difficile à évaluer sans connaître l'étiologie précise des AVC dans ces études. En effet, si la présence d'une fibrillation auriculaire était plus fréquente dans le groupe de patients atteints de ScS dans l'étude de Ying *et al* [14], nous ne savons pas s'il existait d'autres causes thromboemboliques comme par exemple une sténose carotidienne. À noter que l'étude d'Heron *et al* retrouvait plus de calcifications intracérébrales chez 37 patients atteints de ScS asymptomatiques par rapport à des témoins sains (32,4 % par rapport à 9,5 % chez les témoins sains ; $p = 0,006$) [15]. Les calcifications intracérébrales sont un facteur de risque d'AVC dans la population générale [16]

Tableau 1 : Etudes épidémiologiques et cliniques

Etude	Type d'étude	Méthodes et critères utilisés	Nb patients	Caractéristiques des populations ScS	Résultats principaux
Ying et al 2019 [14]	Rétrospective Cas-témoins	Calcul des taux d'incidence en personne-années (PA) des AVC ou des AIT	4545 ScS vs 9090 témoins sains (Base de données des vétérans des Etats Unis)	Age 60,9 ans (±12,9) 789 Femmes (17%) Pas de renseignements sur la forme cutanée DEM : 5,1 ans Groupe ScS : Plus de patients avec ACFA, HTA, Diabète, MCV, Moins de patients avec dyslipidémie. Utilisation plus fréquente d'aspirine et d'AINS	Augmentation de l'incidence des AVC ou AIT dans le groupe de patients ScS Incidence AVC ou AIT : 15,3/1000 personne-années dans le groupe ScS pour 12,2/1000 personne années dans le groupe témoin (p=0,0004) Ajusté sur les FRCV : HR de 1,21 (95% CI 1,05, 1,40)
Avina-Zubieta et al 2016 [9]	Rétrospective Cas-témoins	Calcul des taux d'incidence en personne-années (PA) des IDM, des AVC	1239 ScS vs 8643 témoins sains (Base de données de population générale)	Age 56,1 ans (±14,9) ; 7018 Femmes (83,2%) Pas de renseignements sur la forme cutanée et la durée d'évolution Groupe ScS : aucun antécédent d'IDM ou d'AVC ; moins d'obésité, plus de prise de corticoïdes et d'AINS	Augmentation de l'incidence des IDM et des AVC dans le groupe ScS par rapport au groupe contrôle : *IDM : HR 3,49 (95% CI 2,52-4,83) *AVC : HR 2,35 (95% CI 2,07-3,51)
Chu et al 2013 [5]	Rétrospective Cas-témoins	Calcul des taux d'incidence en personne-années (PA) des IDM	1344 ScS vs 13400 témoins sains (Bases de données nationales)	Age 50,6 ans (±14,4) 1017 Femmes (75%) Pas de renseignements sur la forme cutanée et la durée d'évolution Suivi moyen de 4,3 ans (±2,9) Patients avec ATCD d'IDM avant le diagnostic de ScS exclus	- Taux d'incidence d'IDM plus élevé dans le groupe ScS par rapport aux témoins (535 et 313 cas pour 100,000 personnes-années pour les groupes ScS et témoins respectivement (P <0,001) - ScS apparaît comme un FR d'IDM indépendant : HR 2,45 (95% IC 1,6-3,75 p<0,001). Les autres FR retrouvés étaient l'hypertension (HR 2,08) et le diabète (HR 2,14)
Ngian et al 2012 [6]	Rétrospective Cas-témoins	Prévalence de l'atteinte coronarienne (IDM, ATCD d'angioplastie coronaire, de pontage coronarien, ou d'angor)	850 ScS vs 15787 témoins sains vs 8802 témoins diabétiques	Age 59,3 ans 735 Femmes (86%) 575 ScS lim (67%) DEM 13,2 ans (±10,4) Groupe ScS : Plus âgés que le groupe contrôle et plus de femmes. Dyslipidémie, diabète et obésité moins fréquents que dans le groupe diabète. Plus de tabac dans le groupe ScS que le groupe diabète	-Ajusté sur l'âge et le sexe, le risque de maladie coronarienne était plus élevé dans le groupe ScS : *OR 1,9 (95% IC 1,4-2,4) par rapport au groupe contrôle sain *OR 2 (95% IC 1,5-2,5) par rapport au groupe diabète -En ajustant sur les FRCV : augmentation OR à 3,2 (95% IC 2,3-4,5) par rapport au groupe diabète -Dans le groupe ScS : association de la présence d'une HTAP et d'une hypercholestérolémie avec le risque de maladie coronarienne
Man et al 2013 [7]	Rétrospective Cas-témoins	Calcul des taux d'incidence en personne-années (PA) des IDM, des AVC, et de l'AOMI	865 ScS vs 8643 témoins sains (Base de données de population générale)	Age 58,7 ans (±13,8) 742 Femmes (85,8%) Pas de renseignements sur la forme cutanée et la durée d'évolution Groupe ScS : Plus de patients avec IMC< 25 ; Plus de patients avec ATCD tabac ; Utilisation plus fréquente d'aspirine, d'AINS et de corticoïdes	Augmentation de l'incidence des IDM, AVC et de l'AOMI dans le groupe ScS par rapport au groupe contrôle : *IDM : HR 1,80 (95% CI 1,07-3,05) *AVC : HR 2,61 (95% CI 1,54-4,44) *AOMI : HR 4,35 (95% CI 2,74-6,93).
Nordin et al 2013 [8]	Prospective Multicentrique	Prévalence des événements ischémiques artériels (IDM, des AVC, et de l'AOMI)	111 ScS vs 105 témoins	Age 61,8 ans (±12,5) 90 femmes 87 ScS lim DEM 9,4 ans (5,6-17,4) 43 patients avec ATCD d'UD Groupe ScS : IMC plus bas, marqueurs d'inflammation plus élevés, taux de TG plus élevé	- Dans le groupe ScS : augmentation de la prévalence des IDM (OR 3,3 ; p=0,03) et de l'AOMI (OR 9,2 ; p=0,02) - Dans le groupe ScS : association des événements ischémiques artériels (ajusté à l'âge) principalement avec la présence d'une atteinte rénale (OR 8,8 ; p=0,01) et la présence d'ACA (OR 3,61 ; p=0,02) (A noter : seulement 25 ScS avec ACA positifs sur 87 ScSlim) -Association moins forte pour l'âge (OR 1,1 ; p<0,0001), le score de Rodnan (OR 1,29 ; p=0,02) et la sévérité de la maladie (OR 1,29 ; p= 0,02)

IDM : Infarctus du Myocarde ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; AIT : Accident Vasculaire Transitoire ; AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs ; ScS : Sclérodémie Systémique ; ScS lim : Sclérodémie Systémique à forme cutanée limitée ; UD : Ulcère digital ; ACFA : Fibrillation Auriculaire ; ACA : Anticorps Anti-Centromère ; IMC : Indice de Masse Corporel ; TG : Triglycéride ; AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens ; HR : Hazard Ratio ; DEM : Durée d'Evolution Moyenne ou Médiane ; FR : Facteur de Risque ; FRCV : Facteur de Risque Cardio-Vasculaire

c) Atteinte carotidienne et mesure de l'Épaisseur Intima Media (EIM)

L'atteinte des artères carotidiennes a été largement étudiée dans la ScS et notamment par la mesure de l'épaisseur intima média (EIM) au niveau de l'artère carotide commune. L'EIM permet de visualiser et de quantifier précocement les lésions athéromateuses, elles-mêmes capables de favoriser la survenue de complications cardio-vasculaires. Plusieurs études prospectives ont montré que l'EIM était significativement associée au risque de survenue d'IDM et d'AVC [17–19]. De nombreuses études se sont intéressées à sa mesure chez les patients atteints de ScS. Les résultats sont très hétérogènes et contradictoires. Seules les études de grand effectif sont présentées dans le **Tableau 2**.

Nous avons répertorié au moins 20 études s'étant intéressées à cette mesure, en comparaison à un groupe témoin, apparié sur l'âge et les FRCV [8,20–32,32–37]. Douze de ces études ne montraient pas de différence significative d'EIM entre les deux groupes [8,20,21,24–27,29,30,34–36]. Cependant, parmi ces 12 études, 2 d'entre elles mettaient en évidence une augmentation de la prévalence des plaques athéromateuses chez les patients atteints de ScS [21,27]. La plus grosse cohorte, de Nordin *et al*, ne retrouvait pas de différence significative d'EIM chez 111 patients atteints de ScS en comparaison à 105 témoins sains [8] (**Tableau 2**). Il ne semble pas non plus exister de différence d'EIM entre les deux formes cutanées de la sclérodermie. Une étude qui comparait spécifiquement l'EIM entre 33 patients atteints de ScS de forme cutanée limitée à 19 patients atteints de ScS de forme cutanée diffuse, ne retrouvait pas de différence significative entre les 2 groupes [36]. Pour autant, une méta-analyse réalisée en 2011 sur 14 de ces études, retrouvait une augmentation de l'EIM chez les patients atteints de ScS (différence moyenne de 0,11mm ; [IC 95% 0,05-0,17] ; $p=0,0006$) [38], avec cependant des mesures qui restaient pour la grande majorité en dessous du seuil de 0,9mm, seuil considéré comme valeur normale dans la littérature [39]. Cependant ce seuil est discutable puisqu'il existe plusieurs logiciels de mesure sur le marché donnant des valeurs différentes pour une même mesure. De plus les valeurs devraient être exprimées en percentiles selon l'âge, le sexe et l'ethnie. Les résultats variables entre les études peuvent ainsi être en lien soit avec le logiciel de mesure soit avec la diversité des approches utilisées pour la mesure de l'EIM, même s'il existe certains consensus permettant de les homogénéiser [40].

La différence des définitions retenues pour les plaques athéromateuses, peut également être un facteur confondant, avec un risque de sur- ou de sous-estimation de l'athérosclérose.

On peut ainsi se poser la question de la pertinence clinique de cette mesure, si ce n'est de démontrer une atteinte vasculaire précoce de la ScS, qui pourrait être prédictive de complications vasculaires. À notre connaissance peu d'études ont évalué la valeur prédictive d'une augmentation de l'EIM chez les patients atteints de ScS au cours du temps. Frerix *et al* ont étudié une population de 90 patients atteints de ScS avec un suivi moyen de 65 mois [22]. Les auteurs suggéraient que la détection de plaques athéromateuses chez les patients atteints de ScS était prédictive de la survenue d'évènements cardiovasculaires, et ce d'autant plus qu'il existait des plaques au niveau de la carotide et de l'artère fémorale commune simultanément. Cependant la valeur de l'EIM n'était pas un facteur prédictif de la survenue d'évènements cardiovasculaires [22]. Enfin, l'étude de Kaloudi *et al* qui retrouvait une augmentation d'EIM chez 66 patients atteints de ScS par rapport aux témoins sains, ne retrouvait pas de corrélation avec l'atteinte microvasculaire en capillaroscopie, qui est pourtant un marqueur vasculaire précoce de la maladie.

Ces résultats hétérogènes sur la mesure de l'EIM, ne permettent pas de conclure formellement à une augmentation de l'athérosclérose chez les patients atteints de ScS. La mesure de l'EIM n'a pas encore montré son intérêt pour prédire la survenue de complications macrovasculaires dans la ScS. La détection de plaques athéromateuses semble plus intéressante.

Tableau 2 : Epaisseur Intima Média (EIM)

Etude	Type d'étude	Méthodes et critères utilisés	Nb patients	Caractéristiques populations	Résultats principaux
Schiopu et al 2014 [21]	Prospective Monocentrique	Echographie mode-B Mesure EIM carotides communes, externes et internes	46 ScS vs 46 témoins sains	Age 48,6ans (±13,3) 46 femmes 23 ScS limitées DEM : 6,5 ans (±5,2) Groupe SSs : moins de tabac actif, plus d'ATCD familiaux de MCV, taux de TG plus élevé et taux de HDL plus bas Age 61,8 ans (±12,5) 90 femmes 87 ScS limitées DEM 9,4 ans (5,6-17,4) 43 patients avec ATCD d'UD	- Pas de différence significative d'EIM entre les 2 groupes : 0,59 ± 0,13mm vs 0,56 ± 0,13mm (p=0,07) - Plus de plaques athéromateuses dans le groupe ScS: n=21 (45,6%) vs n=9 (19,5%) (p=0,001) Rem : plaques définies comme >50% par rapport à l'EIM adjacente
Nordin et al 2013 [8]	Prospective Multicentrique	Echographie mode-B EIM carotide commune Mesure des plaques athéromateuses	111 ScS vs 105 témoins	Groupe ScS : IMC plus bas, marqueurs d'inflammation plus élevés, taux de TG plus élevé Age 52 ans 46 femmes 35 ScS limitées DEM : 10,7 ans (± 7 ,9) Groupe ScS : Taux de TG plus élevés et taux d'HDL plus bas	- Pas de différence significative de l'EIM entre les deux groupes : 0,68 ± 0,13mm pour le groupe ScS vs 0,68 ± 0,13mm (NS) - Pas de différence du nombre de plaques entre les deux groupes : n=52 pour le groupe ScS vs n=43 (NS) Rem : plaque = épaississement > 1 mm, >100% de l'EIM adjacent
Vettori et al 2010 [27]	Prospective Monocentrique	Echographie mode-B + doppler Mesure EIM carotide commune + plaques (EIM >1,3mm ou plaque avec flux Doppler anormal)	50 ScS vs 41 témoins sains	Age 56,5 ans (± 12,4) 55 femmes 40 ScS limitées DEM : 10,4 ans (± 8,7) Groupe ScS : Taux HDL plus bas et taux TG plus élevé. Patients avec FRCV ou sous statines exclus	- Pas de différence significative d'EIM entre les deux groupes : 0,613 ± 0,24mm vs 0,654 ± 0,173mm (p>0,05) - Athérosclérose infracrânique (EIM >0,9 et/ou présence de plaque athéromateuse carotidienne) plus fréquente dans le groupe ScS (14/50) par rapport au groupe contrôle (4/41) p=0,036 - EIM corrélé à l'âge (OR 1,276 IC95% [1,043-1,516]) et à la prise de corticoïdes (OR 1,155 IC95% [1,027-1,300])
Tsiftetaki et al 2010 [28]	Prospective Monocentrique	Echographie mode-B Mesure de l'EIM carotide commune	60 ScS vs 51 témoins sains	Age 55,4 ans (± 11,6) 41 femmes 45 ScS limitées DEM : 6 ans Groupe ScS : Taux de TG plus élevés et taux d'HDL plus bas.	EIM plus élevé dans le groupe ScS : 0,77 ± 0,2mm vs 0,59 ± 0,14 (p<0,0001)
Hettrema et al 2008 [30]	Prospective Monocentrique	Echographie mode-B Mesure EIM carotide commune	49 ScS vs 32 témoins sains	Age 55,4 ans (± 11,6) 41 femmes 45 ScS limitées DEM : 6 ans Groupe ScS : Taux de TG plus élevés et taux d'HDL plus bas.	- Pas de différence significative d'EIM entre les deux groupes : 0,69mm vs 0,68mm (p=0,067) - Plaques retrouvées chez 3/49 patients ScS et 0/32 témoins sains (p=0,274)
Bartoli et al 2007 [95]	Prospective Monocentrique	Echographie mode-B Mesure de l'EIM carotide commune + mesure de plaques	53 ScS vs 53 témoins sains	Age 60,4 ans (±10,6) 47 femmes 45 ScS limitées DEM : 9,4 ans (±7,8) Groupe ScS : Taux de TG plus élevés et taux d'HDL plus bas.	- EIM plus élevé dans le groupe ScS : 0,85 +/- 0,3mm vs 0,68 +/- 0,01mm (p<0,003) - Dans le groupe ScS : 20/53 patients avaient un EIM > 0,9mm et 12 d'entre eux présentaient des plaques athéromateuses carotidiennes Rem : Plaques = épaississement > 0,5mm, >50% de l'EIM adjacent, ou EIM >1,5mm
Kaloudi et al 2007 [33]	Prospective Monocentrique	Echographie mode-B Mesure de l'EIM carotide commune Capillaroscopie pour atteinte microvasculaire	66 ScS vs 20 témoins sains	Age 60,5 ans (± 12) 59 femmes 55 ScS limitées DEM : 9,4 (±7,8) HTA 16/55 ; Dyslipidémie 8/55 ; Tabac non renseigné Aucun FRCV dans le groupe contrôle	- EIM plus élevé dans le groupe ScS : 0,9 +/- 0,037mm vs 0,69 +/- 0,013mm (p<0,01) - Pas de différence significative d'EIM entre le groupe ScS limitées et ScS diffuses (aucun FRCV dans le sous-groupe ScS diffuses) - Pas de corrélation entre EIM et stade capillaroscopique

EIM : Epaisseur Intima Média ; ScS : Sclérodémie Systémique ; ScS limitée : Sclérodémie Systémique à forme cutanée limitée ; ScS diffuse : Sclérodémie Systémique à forme cutanée diffuse ; UD : Ulcère digital ; IMC : Indice de Masse Corporel ; TG : Triglycéride ; DEM : Durée d'Evolution Moyenne ou Médiane ; FRCV : Facteur de Risque Cardio-Vasculaire ; PAS : Pression Artérielle Systolique

d) Atteinte vasculaire périphérique

Membres supérieurs

Dès 1998, Stafford *et al* réalisaient une cartographie artérielle en écho-Doppler de 20 patients atteints de ScS en comparaison à 20 témoins sains, et rapportaient une atteinte plus fréquente de l'atteinte ulnaire chez les patients atteints de ScS [41]. Une atteinte de l'artère ulnaire est aussi identifiée par Doutrelon *et al* en écho-Doppler [42], chez Emad *et al* en angioscanner [43], et Park *et al* en artériographie [44] (**Tableau 3**). Frerix *et al* retrouvaient une durée d'évolution de la maladie plus longue chez les patients qui présentaient une occlusion de l'artère ulnaire (OAU) [45]. Ils montraient également que l'OAU était un facteur prédictif de survenue de nouveaux ulcères digitaux (UD) [45], tout comme Lescoat *et al* plus récemment [46]. Ces données sont importantes sachant que les UD sont une manifestation fréquente de la ScS, touchant environ la moitié des patients [47] et responsables d'un handicap majeur [48]. Hormis l'atteinte ulnaire, il existe également une atteinte très fréquente des artères digitales [49], corrélée à la mauvaise évolution de la microangiopathie [50]. L'atteinte artérielle macrovasculaire aux membres supérieurs peut également être proximale, comme le montrait l'étude d'Emad *et al*, avec la mise en évidence en angioscanner de sténoses et/ou d'occlusions des artères sous-clavières, axillaires et brachiales non négligeables, chez des patients atteints de ScS sans FRCV [43] (**Tableau 3**).

Membres inférieurs et étude de l'Index de Pression Systolique (IPS)

L'atteinte macrovasculaire peut toucher tous les territoires vasculaires et notamment les membres inférieurs [51]. Dans leur très large cohorte de 858 patients atteints de ScS, les auteurs retrouvaient, sur un suivi moyen de 5,2 ans, un nouveau diagnostic d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) chez 34 patients (en ayant exclu les patients avec un antécédent d'AOMI), soit un risque de survenue 4 fois plus important que les témoins, après ajustement sur les FRCV [7] (**Tableau 1**). De façon similaire, dans l'étude de Nordin *et al*, la prévalence de l'AOMI était supérieure dans le groupe de patients atteints de ScS [8] (**Tableau 1**). Si les ulcères digitaux sont bien connus dans la ScS, les troubles trophiques aux membres inférieurs sont moins bien

documentés. Une étude récente estimait la prévalence des ulcères des membres inférieurs à 12,8 %, et dont la moitié seraient secondaire à des causes ischémiques [52]. Dans la série de Watelet *et al*, qui portait sur 14 patients atteints de ScS, 14,3 % avaient déjà présenté des troubles trophiques des orteils, et l'examen en écho-Doppler artériel retrouvait une atteinte préférentielle de l'artère tibiale postérieure, chez des patients qui présentaient plusieurs FRCV [53] (**Tableau 3**). Une étude portant sur 21 patients atteints de ScS qui avaient bénéficié d'une artériographie des membres inférieurs pour une ischémie aiguë, retrouvait une atteinte artérielle proximale chez 14 d'entre eux, tous atteints de FRCV. Il est à noter que 7 d'entre eux avec une atteinte distale exclusive (artères situées en dessous du genou) ne présentaient aucun FRCV [54] (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Imagerie

Etude	Type d'étude	Méthodes utilisées	Nb patients	Caractéristiques populations	Résultats principaux
Watelet et al 2017 [53]	Prospective Descriptive Monocentrique	ED continu artériel : exploration des artères radiales, ulnaires, tibiales antérieures distales et tibiales postérieures distales	14 ScS	Age 58,1 ans (±10,4) ; Sex ratio H/F = 0,27 ATCD UD 42,8% FRCV : Tabac n=9 ; Obésité n=5 ; Dyslipidémie n=4 ; HTA n=3 ; Traitement : AAP n=5; AVK n=3; Statines n=6 Age 58 ans (±16) ; 13 femmes ; 18 ScS limitées DEM : 2 ans (±1) UD : n=5 FRCV: Tabac n=8 ; HTA n=2 ; ATCD MCV n=2 ; ATCD familiaux n=2 ;	- Flux Doppler continu abolis pour 7/28 artères ulnaires, 1/28 artères radiales, 4/26 artères tibiales postérieures et 0/26 artères tibiales antérieures - L'atteinte macrovasculaire touchait préférentiellement les artères ulnaires et tibiales postérieures.
Doutrelon et al 2016 [42]	Prospective Descriptive Monocentrique	ED artériel Cartographie : TSAo, membres supérieurs et membres inférieurs Recherche de sténoses significatives en doppler pulsé	20 ScS	Age 58 ans (±16) ; 13 femmes ; 18 ScS limitées DEM : 2 ans (±1) UD : n=5 FRCV: Tabac n=8 ; HTA n=2 ; ATCD MCV n=2 ; ATCD familiaux n=2 ;	-Sur 860 sites artériels : . 7 sténoses significatives (3 patients, tous tabagiques) . 22 occlusions artérielles (9 patients dont 5 tabagiques) : artères digitales n=18, artère ulnaire n=2, artère tibiaie postérieure n=1, artère pédieuse n=1 - 80% d'épaississement pariétal, 50% de plaques athéromateuses (notamment au niveau des carotides : 60% d'épaississement et 35% de plaques)
Emad et al 2014 [43]	Prospective Descriptive Monocentrique	Angioscanner des membres supérieurs Recherche de sténose artérielle significative	22 ScS	Traitement : AAP n=6 ; Statines n=3 Age 46,6 ans (±7,3) ; 22 femmes ; 12 ScS limitées DEM : 7,1 ans (±4,6) UD n=10 HTP : n=5 Aucun FRCV	-Plusieurs sténoses ou occlusions artérielles retrouvées : *Artère sous-clavière : 3/22 patients *Artère axillaire : 5/22 *Artère brachiale : 5/22 *Artère radiale : 4/22 (dont 1 avec atteinte bilatérale) *Artère ulnaire : 5/22 (dont 1 avec atteinte bilatéral)
Frerix et al 2012 [45]	Prospective Analytique Monocentrique	ED artériel : recherche d'occlusion des artères ulnaires et radiales	79 ScS vs 40 témoins sains	70 femmes Groupe ScS limitées (n=45) par rapport au groupe ScS diff: Plus âgés (63,8 ans) DEM plus élevée (8,3 ans) HTA et tabac plus fréquent Pas de différence d'UD (n=15 et 11)	-Atteinte macrovasculaire associée avec la présence d'une HTP (p=0,001) -17/19 (22%) ScS avait une occlusion de l'artère ulnaire (OAU), dont 11 bilatérale, vs 0/40 dans le groupe contrôle. Aucune occlusion de l'artère radiale -L'apparition de nouveaux UD était plus fréquente dans le groupe avec OAU : 14/28 (50%) vs 24/113 (21,2%) ; RR=2,4 [95% IC 1,4-3,7] (p=0,002) (Suivi moyen de 53 mois pour 71 ScS) -Les patients avec OAU avaient une durée d'évolution de la maladie plus longue (170 mois vs 66 mois ; p<0,001)
Park et al 2009 [44]	Rétrospective Descriptive Monocentrique	Artériographie des membres supérieurs pour phénomène de Raynaud ou UD	19 ScS	Age 42,2 ans (±13,1) 17 femmes 9 ScS limitées DEM : 7,1 ans (±4,19)	-12/19 patients avaient une occlusion et/ou une sténose de l'artère ulnaire (dont 6 avec une atteinte bilatérale) avec une association à la forme cutanée diffuse. -2/19 avec une occlusion ou une sténose de l'artère radiale (les 2 patients avaient également une atteinte ulnaire associée)
Dick et al 2001 [54]	Rétrospective Descriptive Monocentrique	Artériographie Indication : ischémie aigue de membre (n=24) ; Claudication intermittente (n=1) ; Exploration des artères rénales (n=1)	26 ScS	Pas de renseignements FRCV Age 62 ans 22 femmes DEM : 10 ans FRCV : Aucun 8/26 ; Tabac actif ou sevré 17/26 ; Dyslipidémie 1/26 ; HTA 4/26 ; Diabète 1/26	-7/26 patients ont eu une artériographie des membres supérieurs *6/7 avaient une atteinte artérielle distale exclusive (artères au-dessous du coude) dont 4/6 avaient des FRCV *1/7 avait une atteinte artérielle proximale (artères au-dessus du coude) -21/26 patients ont eu une artériographie des membres inférieurs *14/21 avaient une atteinte artérielle proximale (artères au-dessus du genou) dont 14/14 avaient des FRCV *7/21 avaient des atteintes artérielles distales exclusives (artères au-dessous du genou) et aucun d'entre eux n'avait de FRCV

ED : EchoDoppler ; OAU : Occlusion de l'Artère Unilaire ; ScS : Sclérodermie Systémique à forme cutanée limitée ; ScS limitées : Sclérodermie Systémique à forme cutanée diffuse ; UD : Ulcère digital ; IMC : Indice de Masse Corporel ; HTA : Hypertension Artérielle ; DEM : Durée d'Evolution Moyenne ou Médiane ; FRCV : Facteur de Risque Cardio-Vasculaire ; AAP : traitement par Antiagréant plaquettaire ; AVK : traitement par Antivitamine K ; TSAo : Troncs Supra-Aortiques

La mesure de l'Index de Pression Systolique (IPS) est une méthode clinique non invasive pour dépister une AOMI, avec une bonne sensibilité (90 %) et une bonne spécificité (95 %) pour un seuil inférieur à 0,9 en comparaison avec l'artériographie [55,56]. Les études réalisées sur la mesure de l'IPS concernaient des patients atteints de ScS asymptomatiques sur le plan vasculaire. La plupart d'entre-elles ne retrouvaient pas de différence d'IPS entre les patients atteints de ScS et un groupe témoin apparié sur les FRCV et l'âge (**Tableau 4**). Seules les études de Ho et al [57] et de Zeng et al [58], ont noté une baisse significative de l'IPS chez les patients atteints de ScS. En effet, Ho et al, en mesurant l'IPS chez 54 patients atteints de ScS asymptomatiques ont observé la présence d'une AOMI infraclinique chez 17 % alors qu'aucun des 43 témoins sains n'avaient un IPS anormal [57]. Le travail similaire de Zeng et al retrouvait aussi un IPS plus bas chez 48 patients atteints de ScS en comparaison avec 46 témoins sains [58]. Cette divergence au sujet de l'IPS pourrait être expliquée par certaines limites de cette mesure chez les patients atteints de ScS. Il existe un risque connu de faux négatifs chez les patients diabétiques ou insuffisant rénaux qui présentent une médiacalcosse, pouvant surestimer l'IPS. Il pourrait en être de même chez les patients atteints de ScS. Pour contourner ce problème, la mesure de la pression d'orteil par laser Doppler pourrait être une alternative. En effet son utilisation semble plus sensible pour le dépistage des complications macrovasculaires dans la ScS [59].

L'atteinte macrovasculaire dans la ScS semble donc atteindre tous les territoires vasculaires, mais il est difficile de savoir à quel moment nous pouvons parler d'une atteinte spécifique de la ScS, et il est difficile de conclure à une augmentation de l'athérosclérose chez ces patients.

Tableau 4 : Index de Pression Systolique (IPS)

Etude	Type d'étude	Méthodes utilisées	Nb patients	Caractéristiques populations	Résultats
Nordin et al 2013 [8]	Prospective Multicentrique	Mesure de l'IPS (artère pédieuse et artère tibiaie postérieure)	111 ScS vs 105 témoins sans ScS	Age 61,8 (±12,5) ; 90 femmes ; 87 ScS lim DEM : 9,4 ans (5,6-17,4) ATCD d'UD : n=43 HTP : n=17 Groupe ScS : IMC plus bas, marqueurs d'inflammation plus élevés, taux de TG plus élevé	Pas de différence significative d'IPS entre les 2 groupes : 1,13 (1,1-1,2) vs 1,12 (1,1-1,2) (NS)
Zeng et al 2012 [58]	Prospective Monocentrique	Mesure de l'IPS au niveau de l'artère tibiaie postérieure IPS anormal < 0,9	48 ScS vs 46 témoins sains	Age 46,7 ans (±10,2) ; 43 femmes ; 24 ScS lim DEM : 5,8 ans	IPS plus bas dans le groupe ScS : 0,9 ± 0,19 vs 1,09 ± 0,08 (p<0,001)
Muro et al 2009 [95]	Prospective Monocentrique	Mesure de l'IPS	77 ScS vs 21 témoins sains	Age 62 (±11) ; 72 femmes ; 55 ScS lim UD : n=18	Pas de différence significative entre les valeurs d'IPS des patients ScS vs témoins
Bartoli et al 2007 [96]	Prospective Monocentrique	Mesure de l'IPS au niveau de l'artère tibiaie postérieure IPS anormal < 0,9	53 ScS vs 53 témoins sains	Age 60,4 ans (± 10,68 ans) ; 47 femmes ; 45 ScS lim DEM : 9,4 ans (±7,8)	Pas de différence significative entre les valeurs d'IPS des patients ScS (1,018 +/- 0,1) par rapport aux témoins (1,091 +/- 0,11)
Kaloudi et al 2007 [33]	Prospective Monocentrique	Mesure de l'IPS au niveau de l'artère tibiaie postérieure IPS anormal < 0,9	66 ScS vs 20 témoins sains	Age 60,5 ans (± 12) ; 59 femmes ; 55 ScS lim DEM : 9,4 (±7,8) HTA 16/55 ; Dyslipidémie 8/55 ; Tabac non renseigné Aucun FRCV dans le groupe contrôle	Pas de différence significative entre les valeurs d'IPS des patients ScS (1,064 +/- 0,161) par rapport aux témoins (1,017 +/- 0,033)
Ho et al 2000 [57]	Rétrospective Monocentrique	Mesure de l'IPS au niveau de l'artère tibiaie postérieure IPS anormal < 0,9	54 ScS vs 43 témoins sains	Age 57 ans (31-82) ; 50 femmes ; 41 ScS lim DEM : 4 ans (0,5-26)	IPS plus souvent anormaux (< 0,9) dans le groupe ScS par rapport au groupe témoin (17% vs 0% p=0,003)

IPS : Index de Pression systolique ; ScS : Sclérodermie Systémique ; ScS lim : Sclérodermie Systémique à forme cutanée limitée ; UD : Ulcère digital ; IMC : Indice de Masse Corporel ; TG : Triglycéride ; HTA : Hypertension Artérielle ; DEM : Durée d'Evolution Moyenne ou Médiane ; FRCV : Facteur de Risque Cardio-Vasculaire

e) Rigidité aortique et mesure de la Vitesse de l'onde de pouls (VOP)

L'analyse de la vitesse de propagation, ou de la vitesse de l'onde de pouls (VOP) permet une estimation facile et non invasive de la rigidité artérielle. De nombreux appareils sont disponibles, dont les tonomètres d'aplanation couramment utilisés. C'est la VOP carotido-fémorale qui est la plus étudiée dans la littérature, et qui reflète fidèlement la rigidité aortique. Plusieurs études ont démontré sa valeur prédictive pour de nombreux événements cardiovasculaires [60,61].

Dans la ScS, les études qui se sont intéressées à la rigidité artérielle ont à nouveau des résultats variés. Sur 11 études [20,23,25,26,29,58,62–66] (**Tableau 5**), 6 observaient une VOP moyenne plus élevée (marqueur de rigidité artérielle) chez les patients ScS [23,25,26,63–65]. Cependant les 5 études négatives correspondaient aux plus grosses cohortes analysées [20,29,58,62,66].

Une de ces 3 études, publiée par Ngian *et al*, montrait en revanche un index d'augmentation aortique (Alx) plus élevé dans le groupe ScS. Cet index représente la réflexion de l'onde pulsatile. L'Alx est considéré par certains auteurs comme étant supérieur à la VOP pour mesurer la rigidité artérielle [67]. Timar *et al*, retrouvaient dans leur étude une VOP et un Alx plus élevés chez les patients atteints de ScS par rapport aux témoins, et retrouvaient une VOP plus élevée dans le groupe ScS de forme cutanée limitée (n = 31) par rapport au groupe de ScS de forme cutanée diffuse (n = 9). Il est cependant à noter que les patients du groupe ScS limitées étaient significativement plus âgés. Ils retrouvaient d'ailleurs une corrélation entre la VOP et l'âge, ainsi que la durée d'évolution de la maladie [63]. Au contraire Liu *et al* retrouvaient une VOP plus élevée chez 8 patients avec une ScS de forme cutanée diffuse par rapport à 17 patients avec une forme cutanée limitée [26]. Il ne semble donc pas exister de différence selon la forme cutanée de la ScS.

De même aucune n'étude n'a, à notre connaissance, retrouvé de corrélation entre la rigidité artérielle et la présence d'une atteinte vasculaire de la sclérodermie comme l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) [62]. Une explication à la divergence des résultats concernant la VOP au cours de la ScS pourrait être la prise de vasodilatateurs de type inhibiteurs calciques qui pourraient diminuer la rigidité artérielle [68]. L'étude de Liu *et al* s'est intéressée à la rigidité artérielle de différents segments vasculaires et ils rapportaient une augmentation de la VOP au niveau des artères de l'avant-bras

(artères radiales et brachiales) alors qu'ils ne retrouvaient pas d'augmentation de la rigidité artérielle au niveau des distances carotido-brachiale, carotido-fémorales et fémoro-tibiales, ni de différence d'EIM au niveau des différents sites artériels [26]. Ces données sont intéressantes car il a été montré que la rigidité artérielle des artères musculaires n'augmentait pas avec l'âge contrairement aux artères élastiques [69]. Cela pourrait suggérer que l'augmentation de la rigidité artérielle affecterait dans un premier temps les artères musculaires, puis s'étendrait dans le temps aux artères élastiques, de plus gros calibre. Ces données suggèrent également que l'atteinte du réseau microvasculaire pourrait augmenter la rigidité artérielle en amont. En effet, c'est à ce niveau que les résistances vasculaires sont les plus importantes et donc cela augmenterait les ondes de réflexion en périphérie [20].

A noter que certains auteurs se sont intéressés à une autre méthode d'évaluation de la VOP : la mesure de l'intervalle Qkd, qui est la mesure de l'intervalle de temps (ms) compris entre l'enregistrement de l'onde Q de l'électrocardiogramme et celui du dernier bruit de Korotkoff correspondant à la pression diastolique au niveau de l'artère humérale [70]. La mesure du Qkd utilise des paramètres standardisés sur la pression artérielle. Elle est inversement proportionnelle à la VOP. Constans *et al* ont ainsi été parmi les premiers à montrer une augmentation de la rigidité artérielle chez 18 patients atteints de ScS par rapport à 18 témoins sains [71]. De plus, les mêmes auteurs ont montré que l'augmentation de la rigidité artérielle, par la mesure du Qkd, était indépendamment corrélée à la progression de la ScS sur une étude longitudinale de 3 ans portant sur 83 patients atteints de ScS [72], suggérant ainsi fortement un lien direct avec la maladie sclérodermique et non pas avec l'athérosclérose.

Tableau 5 : Vitesse de l'Onde de Pouls (VOP)

Etude	Type d'étude	Méthodes et critères utilisés	Nb patients	Caractéristiques populations	Résultats
Benyammine et al 2017 [66]	Prospective Analytique Monocentrique	VOP : distance carotido-fémorale	44 ScS vs 41 témoins sains	Age 61,49 (±11,95) ; 44 femmes ; 29 ScS lim DEM : > 3 ans 65,9% ; < 3 ans 34,1% ; UD : 40% Groupe ScS : IMC plus bas, PAS plus basse	Pas de différence significative entre les 2 groupes : VOP 11,05 (±3,32) vs 10,11 (±3,01) (p=0,1855)
Domsic et al 2014 [20]	Prospective Analytique Monocentrique	VOP : distance carotido-fémorale	15 ScS diff vs 15 témoins sains	Age 49,5ans (±14,3) ; 62% femmes ; 15 ScS diff DEM : 1,3 ans (±0,5) UD : 29% 40% inhibiteurs calciques 54% IS	Pas de différence significative entre les 2 groupes : VOP 6,60 ± 1,43m/s vs 6,43 ± 1,10m/s (p=0,71)
Ngian et al 2014 [62]	Prospective Analytique Monocentrique	VOP : distance carotido-fémorale Analyse de l'Aix	40 ScS vs 40 témoins sains	Age 52,2 ans (±12,5) ; 32 femmes ; 24 ScS lim DEM : 11 ans (±8,9) Groupe ScS : IMC plus bas Patients avec MCV exclus	-Aix plus élevé dans le groupe ScS par rapport aux témoins sains : 31% [25,7–38,7] vs. 23,8% [13,5–30,1] (p<0,001) -Pas de différence significative de VOP entre les 2 groupes : 6,9 m/s [6,0–8,3] vs. 6,5 m/s [6,1–7,4] (p=0,275)
Turiel et al 2013 [23]	Prospective Analytique Monocentrique	VOP	20 ScS diff vs 20 témoins sains	Age 52,9 ans (±12,5) ; 18 femmes ; 20 ScS diff DEM : 4,17 ans (±0,7) Pas d'HTP ou d'atteinte rénale Pas de renseignements sur les FRCV	VOP plus élevée dans le groupe ScS : *VOP Droite : 7,8 m/s (6,7–10,8) vs 6,3 m/s (6,1–6,9) p=0,0390 *VOP Gauche : 9,3m/s (8,0–11,1) vs 6,6m/s (5,3–6,9) p=0,0039
Colaci et al 2012 [65]	Prospective Analytique Monocentrique	VOP : distance carotido-fémorale	35 ScS vs 26 témoins sains	Age 56,9 ans (±12,6) ; 35 femmes ; 28 ScS lim DEM : 9,6 ans (±5,4) UD : n=20 Groupe ScS : IMC plus bas, plus de traitement par Ica et corticoides	-VOP plus élevée dans le groupe ScS : (9,4 ±3,2m/s vs 7,3 ±1m/s (p=0,002) -En prenant un cut-off à 9 m/s : la POV était considérée comme anormale chez 14/35 (40%) ScS et seulement 1/26 (4%) témoin (p=0,0009)
Zeng et al 2012 [58]	Prospective Analytique Monocentrique	VOP Distance mesurée = cœur-artère tibiale postérieure distale	48 ScS vs 46 témoins sains	Age 46,79 ans (±10,22) ; 43 femmes ; 24 ScS lim DEM : 5,8 ans Groupe ScS : IMC plus bas ; PAS plus élevée ; Glycémie plus élevée	Pas de différence significative entre les 2 groupes : 1387,32 ±338,55 cm/s vs 1313,35 ±220,24 cm/s (p=0,215) respectivement pour les groupes ScS et témoins sains
Liu et al 2011 [26]	Prospective Analytique Monocentrique	VOP Distances comparées : carotido-brachiale, carotido-radiale, carotido-fémorale, brachio-radiale, fémoro-tibiale	25 ScS vs 25 témoins sains	Age 47,2 ans (±10,1) ; 22 femmes ; 17 ScS lim DEM : 4,9 ans (±5,6) UD n =3 ; HTAP n=21 Groupe ScS : 16% IS ; 36% antihypertenseur Patients avec FRCV (hormis HTA) exclus	-VOP brachio-radiale et VOP carotido-radiale plus élevées dans le groupe ScS par rapport aux témoins : 12,1 ±7,1 m/s vs 8,3 ±3,5 m/s et 7,9 ±1,9 m/s vs 6,9 ± 1,5 m/s respectivement (p< 0,05) -VOP carotido-brachiale, VOP carotido-fémorale, et VOP fémoro-tibiale : pas de différence significative entre les groupes
Piccione et al 2011 [25]	Prospective Analytique Monocentrique	VOP	22 ScS vs 20 témoins sains	Age 63 ans (±14) 21 femmes 17 ScSlim	VOP plus élevée dans le groupe ScS : 6,5 ± 1,5 vs 5,2 ± 0,6 m/s (p=0,003)
Timar et al 2008 [63]	Prospective Analytique Monocentrique	VOP : distance carotido-fémorale Analyse de l'Aix	40 ScS vs 35 témoins sains	Age 58 ans (±12,3) ; 36 femmes ; 31 ScS lim DME 12,5 ans (±6,7) Patients obèses, diabétiques, tabagiques, ou avec ATCD de MCV exclus	-Aix et VOP plus élevé dans le groupe ScS par rapport aux témoins sains : Aix : 9,02 ± 30,32% vs -41,15 ± 22,47% (p< 0,0001) ; VOP : 9,67 ± 2,1 m/s vs 8 ± 1,46 m/s (p=0,0017) -VOP plus élevée dans le groupe ScSlim (n=31) par rapport au groupe ScSdiff (n=9) : 10,04 ± 2,07 m/s vs 8,4 ± 1,87 m/s (p=0,034) : patients plus âgés dans le groupe ScSlim -Corrélation de la VOP avec l'âge (r =0,36, p = 0,021) et avec la durée d'évolution de la maladie (r = 0,40, p = 0,011)
Roustit et al 2008 [29]	Prospective Analytique Monocentrique	VOP : distance carotido-fémorale	42 SSs vs 36 patients avec un Raynaud primaire vs 36 témoins sains	Age 51 ans ; 38 femmes DEM : 5 ans Patients avec FRCV (hormis HTA exclus) Groupe ScS : Ica n=2 (vs 2 dans le groupe Raynaud primaire)	Pas de différence significative entre les trois groupes pour la VOP : ScS : ScS 8,6m/s vs Raynaud 8,5m/s vs Témoin 8,7m/s (NS)
Cyprien et al 2008 [64]	Prospective Analytique Monocentrique	VOP : distance carotido-radiale et analyse de l'onde de pouls avec Aix	17 ScS diff vs 34 témoins sains	Age 48 ans (42-53) ; 17 ScS diff DEM : 6 ans (4-12) Groupe ScS : TG plus élevé ; Patients avec FRCV exclus	-Aix plus élevée dans le groupe ScS : 29% [22 ; 33] vs 19% [13; 24] (p=0,002) -VOP plus élevée dans le groupe ScS : 9,1m/s [8,5; 9,8] vs 8,3m/s [7,4; 9,4] (p=0,04)

VOP : Vitesse de l'Onde de Pouls ; Aix : Index d'augmentation aortique ; ScS : Sclérodémie Systémique ; ScS lim : Sclérodémie Systémique à forme cutanée limitée ; ScS diff : Sclérodémie Systémique à forme cutanée diffuse ; UD : Ulcère digital ; IMC : Indice de Masse Corporel ; HTA : Hypertension Artérielle ; DEM : Durée d'Evolution Moyenne ou Médiane ; FRCV : Facteur de Risque Cardio-Vasculaire ; PAS : Pression artérielle systolique ; Ica : Inhibiteurs Calciques ; SRA : Système Rénine Angiotensine ; TG : Taux de Triglycérides

2) Dysfonction endothéliale et étude de la Dilatation Induite par le Flux ou Flow-mediated dilatation (FMD)

La dysfonction endothéliale touchant la vasomotricité peut être mesurée par des méthodes non invasives comme la mesure des variations du diamètre de l'artère humérale en réponse au flux (*Flow mediated dilatation* ; FMD). Cette hyperémie, médiée par la production et la libération de monoxyde d'azote (NO) par les cellules endothéliales (endothélium dépendante), est obtenue en réponse à une occlusion transitoire de l'artère humérale. Cette mesure n'est pas spécifique de l'atteinte macrovasculaire mais elle permet cependant l'exploration d'une artère de gros calibre. La réponse au flux, indépendante de l'endothélium, peut également être explorée par l'administration de nitroglycérine sublinguale (*Nitroglycerin-mediated dilatation* ; NMD).

Dans la ScS, parmi les études ayant analysé ces 2 mesures, il existe à nouveau de nombreuses différences et disparités (**Tableau 6**). Certaines d'entre elles ont montré par rapport à des témoins, une réduction de la FMD avec une NMD normale [34,64,73]. Ceci pourrait confirmer l'existence d'une dysfonction endothéliale dans la ScS. D'ailleurs, la métaanalyse de Au *et al* en 2011, retrouvait, sur 7 études, une diminution de la FMD chez les patients atteints de ScS par rapport aux contrôles (différence moyenne de -3,07 % [IC 95% -5,44% - -0,69%] $p=0,01$) [38].

Cependant d'autres études ont montré une diminution de la FMD et de la NMD [37,74], suggérant ainsi une anomalie de relaxation indépendante de l'endothélium. Peut-être pourrait-on expliquer cela par la présence d'une rigidité artérielle accrue chez certains patients atteints de ScS comme discuté plus haut. D'après Timar *et al*, la rigidité artérielle était corrélée à l'âge et à la durée d'évolution de la ScS [63]. Il se pourrait que les ScS débutantes aient une dysfonction endothéliale sans augmentation de la rigidité artérielle expliquant une NMD normale. Rollando *et al* montraient quant à eux une corrélation entre la diminution de la FMD et l'évolution défavorable de la microangiopathie en capillaroscopie [75].

Ces résultats pourraient suggérer une dysfonction endothéliale d'abord limitée à la microcirculation, avec l'apparition plus tardive de l'atteinte macrovasculaire dans

l'évolution de la maladie. De plus les études qui retrouvaient une FMD et une NMD abaissées, concernaient le plus souvent des patients atteints de ScS avec une EIM augmentée par rapport aux témoins [37]. De même, Szucs *et al* retrouvaient une baisse de la FMD avec une NMD normale chez des patients avec un EIM normal [34]. Il existe pour autant des données contradictoires puisque Cypiène *et al* retrouvaient chez 17 patients avec une ScS de forme cutanée diffuse une FMD diminuée avec une NMD normale par rapport aux témoins sains, alors que la VOP était augmentée également chez les patients atteints de ScS [64].

La forme cutanée de la ScS ne semble pas affecter les résultats. Cypiène *et al* retrouvaient une diminution de la FMD chez 17 ScS de forme cutanée diffuse [64], alors que d'autres études avec une majorité de ScS à forme cutanée limitée retrouvaient également une altération de la FMD par rapport à des témoins [32,74,75]. Aussi, Takahashi *et al* retrouvaient une diminution de la FMD chez 14 patients avec une forme cutanée limitée par rapport à des témoins, alors qu'il n'existait pas de différence significative entre 19 patients avec une forme cutanée diffuse [76].

Cependant, l'existence de différentes approches pour la mesure de la FMD (positionnement du brassard, durée d'ischémie variable, logiciel utilisé, positionnement de la sonde) est une limite et pourrait expliquer la disparité de certains résultats [77]. De plus, comme pour la rigidité artérielle, les médicaments vasodilatateurs ou les immunosuppresseurs utilisés dans le ScS pourraient également constituer un biais dans l'exploration de la fonction endothéliale.

Tableau 6 : Dilatation induite par le flux (Flow-mediated dilatation ; FMD) ou par l'administration de nitroglycérine sublinguale (Nitroglycerin-mediated dilatation ; NMD)

Etude	Type d'étude	Méthodes utilisées	Nb patients	Caractéristiques populations	Résultats
Benyamini et al 2017 [66]	Prospective Analytique Monocentrique	FMD	44 ScS vs 41 témoins sains	Age 61,49 (±11,95) ; 44 femmes ; 29 ScS lim DEM : > 3 ans 65,9% ; < 3 ans 34,1% Groupe ScS : IMC plus bas, PAS plus basse	FMD diminuée dans le groupe ScS par rapport aux témoins sains : 9,87 ±6,97 vs 15,29 ±8,75 % (p=0,0084)
Takahashi et al 2014 [76]	Prospective Analytique Monocentrique	FMD	33 ScS vs 12 témoins sains	Age 57 (±11,6) ; 33 femmes ; 14 ScS lim DEM : 11,3 (±10) Pas de MCV ; pas de tabac	-FMD diminuée dans le groupe ScS par rapport aux témoins sains : 6,1 ±3,5 vs 7,7 ±2,0 % (p<0,05) -FMD diminuée dans le groupe ScS lim par rapport aux témoins sains : 5,3 ±2,7 vs 7,7 ±2 (p<0,05). Pas de différence significative de FMD du groupe ScS diff par rapport aux ScS lim et aux témoins sains -Patients ScS lim avec FMD diminuée : prévalence augmentée des UD et élévations des pressions du ventricule droit par rapport aux ScS lim avec FMD normale (p<0,05). Pas de différence significative entre les 2 groupes pour la FMD et la NMD : *FMD : 4,3 ± 5,2% vs 3,2 ± 4,2% (p=0,55) *NMD : 18,1 ± 10,3% vs 19,2 ± 9,4% (p=0,74)
Domsic et al 2014 [20]	Prospective Analytique Monocentrique	FMD, NMD	15 ScS diff vs 15 témoins sains	Age 49,5ans (±14,3) ; 62% femmes ; 15 ScS diff DEM : 1,3 ans (±0,5) UD : 29% 40% inhibiteurs calciques 54% IS	-FMD diminuée dans le groupe ScS : 10,3 ± 8,6% vs 26,6 ± 7,4% (p<0,001) -NMD également diminuée dans le groupe ScS : 24,2 ± 8,4% vs 33,3 ± 10,1% (p <0,001)
Rossi et al 2010 [74]	Prospective Analytique Monocentrique	FMD et NMD	14 ScS vs 14 témoins sains	Age 59,9ans (±13,2) ; 14 femmes ; 10 ScS lim DEM : 10,6 ans (±8) UD : n=4 Patients avec MCV, diabète, dyslipidémie exclus	-FMD diminuée dans le groupe ScS par rapport aux témoins sains : 8% (3-9%) vs 15% (12-16%) p<0,0001 -FMD inversement corrélée à l'évolution défavorable de la microangiopathie en capillaroscopie (p=0,0001)
Rollando et al 2010 [75]	Prospective Analytique Monocentrique	FMD Capillaroscopie pour l'atteinte microvasculaire	43 ScS vs 27 témoins sains	Age 51 ans (±11) 37 femmes 30 ScS lim DEM : 14,2 ans (±9,4)	-FMD diminuée dans le groupe ScS par rapport aux témoins sains : 8% (3-9%) vs 15% (12-16%) p<0,0001 -FMD inversement corrélée à l'évolution défavorable de la microangiopathie en capillaroscopie (p=0,0001)
Rousit et al 2008 [29]	Prospective Analytique Monocentrique	FMD	42 ScS vs 36 patients avec un Raynaud primaire vs 36 témoins sains	Age 51 ans ; 38 femmes DEM : 5 ans Patients avec FRCV (normis HTA exclus) Groupe ScS : 16 patients avec Ica (vs 2 dans le groupe Raynaud primaire)	Pas de différence significative entre les trois groupes pour la FMD : SSc 13,6% vs Raynaud 12,2% vs Témoins 11,4% (NS)
Cyprien et al 2008 [64]	Prospective Analytique Monocentrique	FMD, NMD,	17 ScS diff vs 34 témoins sains	Age 48 ans (42-53) ; 17 ScS diff DEM : 6 ans (4-12) Patients avec FRCV exclus Groupe ScS : TG plus élevé	-FMD diminuée dans le groupe ScS : 3,7% [2,1 ; 8,6] vs 9,2% [6,8;11,0] (p=0,001) -NMD : pas de différence significative entre les 2 groupes : 13,3% [10,0; 16,1] vs 14,4% [11,1; 16,5] (p=0,49)
D'andrea et al 2007 [73]	Prospective Analytique Monocentrique	FMD et NMD	33 ScS vs 33 témoins sains	15 ScS lim Pas d'autres renseignements sur les cohortes	-FMD diminuée dans le groupe ScS : 4,8 ± 2,2% vs 7,8 ± 4,3 (p<0,001)
Bartoli et al 2007 [32]	Prospective Analytique Monocentrique	FMD	35 ScS vs 20 témoins sains	Age 61 ans (± 6) ; 29 femmes ; 24 ScS lim DEM : 8,8 ans UD : n=15	-NMD : pas de différence significative entre les 2 groupes : 10,2 ± 5,4 vs 10,3 ± 6,6 (NS) -FMD diminuée dans le groupe ScS : 3,41 ± 4,56% vs 7,66 ± 4,24% (p<0,037)
Szucs et al 2007[34]	Prospective Analytique Monocentrique	FMD et NMD	29 ScS vs 29 témoins sains	Age 51,8 ans (±10) 25 femmes 19 ScS lim DEM : 9,43 ans (± 3,78)	-Pas de corrélation avec les FRCV - FMD plus altérée dans le groupe ScS : 4,82 ± 3,76% vs 8,86 ± 3,56% (p<0,001) - Pas de différence significative pour la NMD entre les 2 groupes : 19,13 ± 17,68% vs 13,13 ± 10,4% (p=0,129) -Pas de corrélation entre FMD, NMD et les sous-groupes de ScS
Andersen et al 2002 [81]	Prospective Analytique Monocentrique	FMD et NMD	24 ScS vs 24 témoins sains	Age 57,9 ans (±15,1) ; 20 femmes ; 20 ScS lim DEM : 13,6 ans (±10,5) ; 8 avec UD	Pas de différence significative pour la FMD (4,63% vs 4,55% p=0,977) et la NMD (18,60% vs 18,68% p=0,872) entre les deux groupes
Lekakis et al 1998 [37]	Prospective Analytique Monocentrique	FMD et NMD	12 ScS vs 12 témoins sains	Age : 49 ans (±14) 12 femmes DEM : 13,3 ans	- FMD diminuée chez les patients ScS (3,6% +/-7% vs 11,9% +/- 4,6% ; p=0,003) - NMD diminuée chez les patients ScS (14% +/-7% vs 23% +/-6% ; p=0,003)

FMD : Flow-Mediated Dilatation ou dilatation induite par le flux (réponse dépendante de l'endothélium) ; NMD : Nitroglycerin-Mediated Dilatation ou dilatation induite par l'administration de nitroglycérine sublinguale (réponse indépendante de l'endothélium) ; ScS : Sclérodémie Systémique ; ScSdiff : Sclérodémie Systémique à forme cutanée diffuse ; UD : Ulcère digital ; IMC : Indice de Masse Corporel ; HTA : Hypertension Artérielle ; DEM : Durées d'Evolution Moyenne ou Médiane ; FRCV : Facteur de Risque Cardio-Vasculaire ; PAS : Pression artérielle systolique ; Ica : Inhibiteurs Calciques ; SRA : Système Rénine Angiotensine ; TG : Taux de Triglycérides

3) Hypothèses physiopathologiques de l'atteinte macrovasculaire

L'augmentation de prévalence de l'atteinte macrovasculaire chez les patients atteints de ScS pourrait être secondaire à la présence d'athérosclérose. Cependant la prévalence des FRCV chez les patients atteints de ScS ne semble pas augmentée par rapport à la population générale [5–7]. D'ailleurs Zakopoulos *et al* avaient comparé la Mesure Ambulatoire de la Pression artérielle (MAPA) pendant 24 heures chez 40 patients atteints de ScS, sans traitement antihypertenseur, par rapport à des contrôles sains, sans mettre en évidence de différence significative [35]. Ainsi, au même titre que les patients atteints de lupus systémique [78] ou de polyarthrite rhumatoïde [79], la ScS pourrait être à l'origine d'une athérosclérose accélérée, indépendamment des FRCV classiques. Cependant la mesure de l'EIM ne semble pas montrer une augmentation très significative dans la ScS par rapport aux témoins sains.

Au cours de la ScS, l'endothélium activé va entraîner une augmentation de la sécrétion d'endothéline, et une diminution de la sécrétion de monoxyde d'azote (NO) et de prostacyclines. Cela va entraîner une perturbation du tonus et de la perméabilité vasculaire, ainsi qu'une diminution de l'action antithrombotique physiologique de l'endothélium [2]. L'endothéline 1 va entraîner une vasoconstriction et une activation des fibroblastes, contribuant, par la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), à un remodelage vasculaire avec oblitération des petits vaisseaux. L'endothélium activé va conduire à une surexpression de molécules d'adhésion qui vont faciliter le recrutement de cellules inflammatoires, et également une production de molécules pro-fibrosantes qui vont entraîner une prolifération des cellules musculaires lisses et des composants de la matrice extracellulaires [80]. Ces anomalies pourraient donc en partie expliquer l'atteinte des artères musculaires. Cela serait concordant avec l'altération de la FMD au niveau de l'artère brachiale, et l'augmentation de la rigidité artérielle au niveau des artères radiales et brachiales [26]. Il est possible que la dysfonction endothéliale initiale secondaire à un environnement inflammatoire touchant la microcirculation, entraîne une augmentation des résistances périphériques et secondairement de la rigidité artérielle en amont, par augmentation des ondes de réflexion. D'ailleurs Andersen *et al* retrouvaient une corrélation entre la rigidité de l'artère radiale et des taux plasmatiques élevés de marqueurs solubles d'une inflammation endothéliale, comme certaines molécules d'adhésion [81].

Une hypothèse serait que la rigidité artérielle toucherait d'abord les artères musculaires, puis dans un second temps les artères élastiques de plus gros calibre. En considérant que la dysfonction endothéliale est un facteur important du développement de l'athérosclérose, l'ajout de FRCV pourrait précipiter la survenue d'une macrovasculopathie significative.

Ce n'est qu'une hypothèse, car il existe des données contradictoires avançant que la rigidité artérielle est un phénomène précoce et stable dans le temps chez les patients atteints de ScS [82].

D'autres hypothèses ont été étudiées dans la littérature. Une hypothèse discutée repose sur le rôle des anticorps antiphospholipides. En effet, plusieurs études se sont intéressées à leur prévalence chez les patients atteints de ScS, et récemment, la méta-analyse de Merashli *et al* retrouvait une augmentation de la prévalence des anticorps anticardiolipine et anti- β 2GP1 chez les patients atteints de ScS par rapport aux contrôles sains, et avec une augmentation des complications vasculaires (hypertension artérielle pulmonaire, thrombose, ulcères digitaux) chez les patients atteints de ScS avec des anticorps positifs [83]. Plus précisément, sur l'atteinte macrovasculaire, Boin *et al* trouvaient une présence plus fréquente d'anticorps anti- β 2GP1 chez 75 patients atteints de ScS avec une amputation d'un doigt par rapport à 75 patients atteints de ScS contrôles, sans amputation ($p=0,017$) [84]. Plus récemment Sobanski *et al*, ont dosé les anticorps antiphospholipides chez 249 patients atteints de ScS. Seize patients (6,4%) présentaient au moins un anticorps antiphospholipides positif, avec un risque augmenté de thrombose veineuse ($p=0,027$), mais pas de complications macrovasculaires (IDM, AVC, ischémie de membre inférieur, thrombose artérielle) [85].

D'autres auteurs se sont intéressés à la présence d'une cryoglobulinémie associée, comme Giuggioli *et al* qui trouvaient une cryoglobulinémie chez 7/246 patients atteints de ScS (2,8%), dont 4 associés à une infection au virus de l'hépatite C. Quatre étaient symptomatiques : 3/4 patients avaient présenté des ulcères des membres inférieurs sévères, dont 1 a évolué vers une ischémie critique avec amputation bilatérale de jambe ; 3/4 sont décédés d'hypertension artérielle pulmonaire [86].

Cependant la prévalence d'une cryoglobulinémie chez les patients atteints de ScS est faible dans la littérature (0,3-2%) [86].

Le taux plasmatique d'homocystéine a également été étudié, et dans une étude qui portait sur 152 ScS et 58 contrôles, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes. Cependant le taux était significativement plus élevé chez les ScS avec une atteinte macrovasculaire (20 % de la cohorte), et les auteurs mettaient également en évidence la présence d'un polymorphisme du gène MTHFR dans 71 % des cas (19 % homozygote ; 52 % hétérozygote). Il est à noter cependant que les taux d'homocystéinémie restaient dans la normale ($10,5 \pm 7,1 \mu\text{mol/l}$) [87].

D'autres études rapportaient un taux plus élevé de HDL pro-inflammatoire [10] au cours de la ScS, forme dysfonctionnelle du HDL dans un contexte inflammatoire, avec une altération de ses effets anti-athérogènes [88], et de la lipoprotéine A [89] qui a un rôle pathogène dans la formation de l'athérosclérose [90].

Au vu des hypothèses physiopathologiques, les vasodilatateurs semblent être un traitement de choix pour les atteintes vasculaires de la sclérodermie vu qu'il n'existe pas de preuve formelle d'une augmentation de l'athérosclérose chez ces patients par rapport à la population générale. Cependant les statines pourraient quand même être intéressantes. En effet elles ont montré un effet anti-inflammatoire et anti-fibrotique in vitro [91] et in vivo [92]. Ladak *et al*, ont réalisé récemment une revue de la littérature sur l'utilisation des statines dans la ScS : 6 études sur 7 observaient une amélioration de la FMD sous statines (une seule étude randomisée versus placebo), mais aucune ne retrouvait de modification de la VOP, de l'EIM ou de l'IPS sous statines [93]. De plus Abou-Raya *et al* ont réalisé une étude randomisée versus placebo pour évaluer l'efficacité des statines dans les phénomènes vasculaires de la ScS [94]. Ils observaient une diminution des UD dans le groupe utilisant l'atorvastatine, ainsi qu'une amélioration du score de qualité de vie HAQ-DI, et des différents scores d'échelles visuelles analogiques portant sur l'activité du Raynaud, des UD et de la douleur [94].

4) Conclusion

Il existe une augmentation de l'atteinte macrovasculaire dans la ScS et ceci indépendamment des FRCV des patients (**Figure 1**). Elle est le mieux documentée dans la littérature pour les artères musculaires, digitales et ulnaires. Les études restent trop hétérogènes et manquent de données histologiques pour conclure sur l'origine uniquement athéromateuse. Une dysfonction endothéliale spécifique de la maladie est observée et pose la question d'un lien direct avec la macrovasculopathie. De nombreux cofacteurs de cette macrovasculopathie doivent être pris en compte en particulier les FRCV et les médicaments reçus par le patient. Seule une étude observationnelle prospective sur un grand nombre de patients permettra de connaître l'intérêt du dépistage par écho-Doppler artériel de l'atteinte macrovasculaire.

Éléments en faveur d'une atteinte macrovasculaire

Incidence des AVC : augmentation de 1,21 à 2,35 fois par rapport aux témoins sains.
Augmentation du nombre de calcifications intracérébrales

Incidence des IDM : augmentation de 1,8 à 3,5 fois par rapport aux témoins sains.
Score Coronaire Calcique (SCC) plus élevé chez les patients ScS que les témoins sains.

Mesure de la FMD : Diminution de la FMD chez les patients ScS par rapport aux témoins sains.

Mesure de l'Aix (reflet de la réflexion de l'onde pulsatile) : semble augmentée chez les patients ScS par rapport aux témoins sains.

Incidence de l'AOMI : augmentation de 3,3 à 4,35 fois par rapport aux témoins sains.

Éléments contre une atteinte macrovasculaire

Mesure de l'EIM : Résultats controversés ne permettant pas de conclure sur une augmentation de l'EIM chez les patients ScS. Pas de valeur prédictive de la survenue de complications vasculaires dans la ScS.

Mesure de la VOP : Résultats controversés ne permettant pas de conclure formellement à une augmentation de la VOP chez les patients ScS par rapport aux témoins sains.

Mesure de l'IPS : Pas de différence entre patients ScS asymptomatiques et témoins sains

Figure 1 : Synthèse des éléments en faveur ou non d'une atteinte macrovasculaire dans la Sclérodémie Systémique (ScS)

AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; IDM : Infarctus du myocarde ; FMD : Dilatation induite par le flux ; Aix : Index d'augmentation aortique ; AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; EIM : Epaisseur Intima-Média ; VOP : Vitesse de l'Onde de Pouls ; IPS : Index de Pression systolique

5) Bibliographie

- [1] Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum* 2013;65:1953–62. doi:10.1002/art.37988.
- [2] Allanore Y. [Pathophysiology of systemic sclerosis]. *Med Sci MS* 2016;32:183–91. doi:10.1051/medsci/20163202012.
- [3] Bryan C, Howard Y, Brennan P, Black C, Silman A. Survival following the onset of scleroderma: results from a retrospective inception cohort study of the UK patient population. *Br J Rheumatol* 1996;35:1122–6.
- [4] Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1897–905. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211448.
- [5] Chu S-Y, Chen Y-J, Liu C-J, Tseng W-C, Lin M-W, Hwang C-Y, et al. Increased risk of acute myocardial infarction in systemic sclerosis: a nationwide population-based study. *Am J Med* 2013;126:982–8. doi:10.1016/j.amjmed.2013.06.025.
- [6] Ngian G-S, Sahhar J, Proudman SM, Stevens W, Wicks IP, Van Doornum S. Prevalence of coronary heart disease and cardiovascular risk factors in a national cross-sectional cohort study of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1980–3. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201176.
- [7] Man A, Zhu Y, Zhang Y, Dubreuil M, Rho YH, Peloquin C, et al. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1188–93. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202007.
- [8] Nordin A, Jensen-Urstad K, Björnådal L, Pettersson S, Larsson A, Svenungsson E. Ischemic arterial events and atherosclerosis in patients with systemic sclerosis: a population-based case-control study. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R87. doi:10.1186/ar4267.
- [9] Aviña-Zubieta JA, Man A, Yurkovich M, Huang K, Sayre EC, Choi HK. Early Cardiovascular Disease After the Diagnosis of Systemic Sclerosis. *Am J Med* 2016;129:324–31. doi:10.1016/j.amjmed.2015.10.037.
- [10] Khurma V, Meyer C, Park GS, McMahon M, Lin J, Singh RR, et al. A pilot study of subclinical coronary atherosclerosis in systemic sclerosis: coronary artery calcification in cases and controls. *Arthritis Rheum* 2008;59:591–7. doi:10.1002/art.23540.
- [11] Mok MY, Chiu SSH, Lo Y, Mak HKF, Wong WS, Khong PL, et al. Coronary atherosclerosis using computed tomography coronary angiography in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2009;38:381–5. doi:10.1080/03009740902992979.

- [12] Akram MR, Handler CE, Williams M, Carulli MT, Andron M, Black CM, et al. Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma. *Rheumatol Oxf Engl* 2006;45:1395–8. doi:10.1093/rheumatology/kel120.
- [13] Tarek E-G, Yasser AE, Gheita T. Coronary angiographic findings in asymptomatic systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006;25:487–90. doi:10.1007/s10067-005-0073-5.
- [14] Ying D, Gianfrancesco MA, Trupin L, Yazdany J, Greidinger E, Schmajuk G. Increased risk of ischemic stroke in systemic sclerosis: a national cohort study of US veterans. *J Rheumatol* 2019. doi:10.3899/jrheum.181311.
- [15] Heron E, Hernigou A, Chatellier G, Fornes P, Emmerich J, Fiessinger JN. Intracerebral calcification in systemic sclerosis. *Stroke* 1999;30:2183–5.
- [16] Chen X, Lam WWM, Ng HK, Fan Y, Wong KS. Intracranial artery calcification: a newly identified risk factor of ischemic stroke. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging* 2007;17:300–3. doi:10.1111/j.1552-6569.2007.00158.x.
- [17] Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432–7.
- [18] O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14–22. doi:10.1056/NEJM199901073400103.
- [19] Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol* 1991;11:1245–9.
- [20] Domsic RT, Dezfulian C, Shoushtari A, Ivanko D, Kenny E, Kwok CK, et al. Endothelial dysfunction is present only in the microvasculature and microcirculation of early diffuse systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:S-154-160.
- [21] Schiopu E, Au KM, McMahon MA, Kaplan MJ, Divekar A, Singh RR, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis is increased in systemic sclerosis and is associated with serum proteins: a cross-sectional, controlled study of carotid ultrasound. *Rheumatol Oxf Engl* 2014;53:704–13. doi:10.1093/rheumatology/ket411.
- [22] Frerix M, Stegbauer J, Kreuter A, Weiner SM. Atherosclerotic plaques occur in absence of intima-media thickening in both systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: a duplexsonography study of carotid and femoral arteries and follow-up for cardiovascular events. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R54. doi:10.1186/ar4489.
- [23] Turiel M, Gianturco L, Ricci C, Sarzi-Puttini P, Tomasoni L, Colonna V de G, et al. Silent cardiovascular involvement in patients with diffuse systemic sclerosis: a controlled cross-sectional study. *Arthritis Care Res* 2013;65:274–80. doi:10.1002/acr.21819.
- [24] Macedo R, Andretta M, Albers C, Skare T, Ribas-Filho JM, Czeckzo NG. Evaluation of carotid artery intima-media complex thickness as a marker of vascular damage

- secondary to accelerated atherogenesis in progressive systemic sclerosis. *Rev Col Bras Cir* 2012;39:10–5.
- [25] Piccione MC, Bagnato G, Zito C, Di Bella G, Caliri A, Catalano M, et al. Early identification of vascular damage in patients with systemic sclerosis. *Angiology* 2011;62:338–43. doi:10.1177/0003319710387918.
 - [26] Liu J, Zhang Y, Cao T-S, Duan Y-Y, Yuan L-J, Yang Y-L, et al. Preferential macrovasculopathy in systemic sclerosis detected by regional pulse wave velocity from wave intensity analysis: comparisons of local and regional arterial stiffness parameters in cases and controls. *Arthritis Care Res* 2011;63:579–87. doi:10.1002/acr.20306.
 - [27] Vettori S, Maresca L, Cuomo G, Abbadessa S, Leonardo G, Valentini G. Clinical and subclinical atherosclerosis in systemic sclerosis: consequences of previous corticosteroid treatment. *Scand J Rheumatol* 2010;39:485–9. doi:10.3109/03009741003781985.
 - [28] Tsifetaki N, Georgiadis AN, Alamanos Y, Fanis S, Argyropoulou MI, Drosos AA. Subclinical atherosclerosis in scleroderma patients. *Scand J Rheumatol* 2010;39:326–9. doi:10.3109/03009741003605648.
 - [29] Roustit M, Simmons GH, Baguet J-P, Carpentier P, Cracowski J-L. Discrepancy between simultaneous digital skin microvascular and brachial artery macrovascular post-occlusive hyperemia in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2008;35:1576–83.
 - [30] Hettema ME, Zhang D, de Leeuw K, Stienstra Y, Smit AJ, Kallenberg CGM, et al. Early atherosclerosis in systemic sclerosis and its relation to disease or traditional risk factors. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R49. doi:10.1186/ar2408.
 - [31] Sherer Y, Cerinic MM, Bartoli F, Blagojevic J, Conforti ML, Gilburd B, et al. Early atherosclerosis and autoantibodies to heat-shock proteins and oxidized LDL in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:259–67.
 - [32] Bartoli F, Blagojevic J, Bacci M, Fiori G, Tempestini A, Conforti ML, et al. Flow-mediated vasodilation and carotid intima-media thickness in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:283–90.
 - [33] Kaloudi O, Basta G, Perfetto F, Bartoli F, Del Rosso A, Miniati I, et al. Circulating levels of Nepsilon-(carboxymethyl)lysine are increased in systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl* 2007;46:412–6. doi:10.1093/rheumatology/kel076.
 - [34] Szucs G, Tímár O, Szekanecz Z, Dér H, Kerekes G, Szamosi S, et al. Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis--relevance for prevention of vascular complications. *Rheumatol Oxf Engl* 2007;46:759–62. doi:10.1093/rheumatology/kel426.
 - [35] Zakopoulos NA, Kotsis VT, Gialafos EJ, Papamichael CM, Pitiriga VC, Mitsibounas DN, et al. Systemic sclerosis is not associated with clinical or ambulatory blood pressure. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:199–204.

- [36] Cheng K-S, Tiwari A, Boutin A, Denton CP, Black CM, Morris R, et al. Carotid and femoral arterial wall mechanics in scleroderma. *Rheumatol Oxf Engl* 2003;42:1299–305. doi:10.1093/rheumatology/keg371.
- [37] Lekakis J, Mavrikakis M, Papamichael C, Papazoglou S, Economou O, Scotiniotis I, et al. Short-term estrogen administration improves abnormal endothelial function in women with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Am Heart J* 1998;136:905–12.
- [38] Au K, Singh MK, Bodukam V, Bae S, Maranian P, Ogawa R, et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2011;63:2078–90. doi:10.1002/art.30380.
- [39] Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993;24:1297–304.
- [40] Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2012;34:290–6. doi:10.1159/000343145.
- [41] Stafford L, Englert H, Gover J, Bertouch J. Distribution of macrovascular disease in scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1998;57:476–9.
- [42] Doutrelon C, Skopinski S, Boulon C, Constans J. [Macrovascular complications of systemic sclerosis: Prospective descriptive Doppler ultrasound study in 20 patients]. *J Mal Vasc* 2016;41:253–9. doi:10.1016/j.jmv.2016.04.001.
- [43] Emad Y, Al-Sherbeni H, Ragab Y, Abo-El-Youn I, El-Shaarawy N, Nassar DY, et al. Arterial vasculopathy in systemic sclerosis: computerized tomography (CT) angiographic features of macrovascular and microvascular upper limbs arteries. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2014;81:433–7. doi:10.1016/j.jbspin.2014.03.014.
- [44] Park JH, Sung Y-K, Bae S-C, Song S-Y, Seo HS, Jun J-B. Ulnar artery vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2009;29:1081–6. doi:10.1007/s00296-009-0906-7.
- [45] Frerix M, Stegbauer J, Dragun D, Kreuter A, Weiner SM. Ulnar artery occlusion is predictive of digital ulcers in SSc: a duplex sonography study. *Rheumatol Oxf Engl* 2012;51:735–42. doi:10.1093/rheumatology/ker414.
- [46] Lescoat A, Coiffier G, Rouil A, Droitcourt C, Cazalets C, de Carlan M, et al. Vascular Evaluation of the Hand by Power Doppler Ultrasonography and New Predictive Markers of Ischemic Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: Results of a Prospective Pilot Study. *Arthritis Care Res* 2017;69:543–51. doi:10.1002/acr.22965.

- [47] 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 longitudinal study. *J Rheumatol* 2007;34:2423–30.
- [48] Mouthon L, Mestre-Stanislas C, Bérezné 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. doi:10.1136/ard.2008.094193.
- [49] Schmidt WA, Krause A, Schicke B, Wernicke D. Color Doppler ultrasonography of hand and finger arteries to differentiate primary from secondary forms of Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 2008;35:1591–8.
- [50] Rosato E, Gigante A, Barbano B, Cianci R, Molinaro I, Pisarri S, et al. In systemic sclerosis macrovascular damage of hands digital arteries correlates with microvascular damage. *Microvasc Res* 2011;82:410–5. doi:10.1016/j.mvr.2011.07.009.
- [51] Hasegawa M, Nagai Y, Tamura A, Ishikawa O. Arteriographic evaluation of vascular changes of the extremities in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 2006;155:1159–64. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07475.x.
- [52] Bohelay G, Blaise S, Levy P, Claeys A, Baudot N, Cuny J-F, et al. Lower-limb Ulcers in Systemic Sclerosis: A Multicentre Retrospective Case-control Study. *Acta Derm Venereol* 2018;98:677–82. doi:10.2340/00015555-2939.
- [53] Watelet B, Jeancolas J, Lanéelle D, Bienvenu B, Le Hello C. [Prevalence of macrovascular arterial involvement of the 4 limbs in systemic sclerosis: About a case series of 14 patients]. *Rev Med Interne* 2017;38:430–5. doi:10.1016/j.revmed.2016.12.020.
- [54] Dick EA, Aviv R, Francis I, Hamilton G, Baker D, Black C, et al. Catheter angiography and angioplasty in patients with scleroderma. *Br J Radiol* 2001;74:1091–6. doi:10.1259/bjr.74.888.741091.
- [55] Criqui MH. Systemic atherosclerosis risk and the mandate for intervention in atherosclerotic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2001;88:43J-47J.
- [56] Bernstein EF, Fronck A. Current status of noninvasive tests in the diagnosis of peripheral arterial disease. *Surg Clin North Am* 1982;62:473–87.
- [57] Ho M, Veale D, Eastmond C, Nuki G, Belch J. Macrovascular disease and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:39–43.
- [58] Zeng Y, Li M, Xu D, Hou Y, Wang Q, Fang Q, et al. Macrovascular involvement in systemic sclerosis: evidence of correlation with disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:S76-80.
- [59] Cassius C, Monfort J-B, Abdoucheli Baudot N, Frances C, Rivière S, Barbaud A, et al. Atteinte macro- et micro-artérielle des membres inférieurs au cours de la sclérodermie systémique : intérêt de la mesure de la pression d'orteil. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2017;144:S298–9. doi:10.1016/j.annder.2017.09.498.

- [60] Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:636–46. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063.
- [61] Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318–27. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.061.
- [62] Ngian G-S, Sahhar J, Wicks IP, Van Doornum S. Arterial stiffness is increased in systemic sclerosis: a cross-sectional comparison with matched controls. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:S-161-166.
- [63] Timár O, Soltész P, Szamosi S, Dér H, Szántó S, Szekanecz Z, et al. Increased arterial stiffness as the marker of vascular involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2008;35:1329–33.
- [64] Cypiene A, Laucevicius A, Venalis A, Dadoniene J, Ryliskyte L, Petrulioniene Z, et al. The impact of systemic sclerosis on arterial wall stiffness parameters and endothelial function. *Clin Rheumatol* 2008;27:1517–22. doi:10.1007/s10067-008-0958-1.
- [65] Colaci M, Giuggioli D, Manfredi A, Sebastiani M, Coppi F, Rossi R, et al. Aortic pulse wave velocity measurement in systemic sclerosis patients. *Reumatismo* 2012;64:360–7. doi:10.4081/reumatismo.2012.360.
- [66] Benyamine A, Magalon J, Cointe S, Lacroix R, Arnaud L, Bardin N, et al. Increased serum levels of fractalkine and mobilisation of CD34+CD45- endothelial progenitor cells in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2017;19:60. doi:10.1186/s13075-017-1271-7.
- [67] Adji A, O'Rourke MF, Namasivayam M. Arterial stiffness, its assessment, prognostic value, and implications for treatment. *Am J Hypertens* 2011;24:5–17. doi:10.1038/ajh.2010.192.
- [68] Takami T, Shigemasa M. Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens* 2003;26:609–14.
- [69] van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, van Bortel LM. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertens Dallas Tex* 1979 2000;35:637–42.
- [70] Constans J, Gosse P, Conri C, Clémenty J. [Measurement of arterial distensibility by the QKd method a new vascular marker]. *Rev Med Interne* 2002;23:308–11.
- [71] Constans J, Gosse P, Pellegrin JL, Ansoborlo P, Leng B, Clémenty J, et al. Alteration of arterial distensibility in systemic sclerosis. *J Intern Med* 1997;241:115–8.
- [72] Constans J, Germain C, Gosse P, Taillard J, Tiev K, Delevaux I, et al. Arterial stiffness predicts severe progression in systemic sclerosis: the ERAMS study. *J Hypertens* 2007;25:1900–6. doi:10.1097/HJH.0b013e328244e1eb.

- [73] D'Andrea A, Caso P, Cuomo S, Scotto di Uccio F, Scarafile R, Salerno G, et al. Myocardial and vascular dysfunction in systemic sclerosis: the potential role of noninvasive assessment in asymptomatic patients. *Int J Cardiol* 2007;121:298–301. doi:10.1016/j.ijcard.2006.08.119.
- [74] Rossi P, Granel B, Marziale D, Le Mée F, Francès Y. Endothelial function and hemodynamics in systemic sclerosis. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010;30:453–9. doi:10.1111/j.1475-097X.2010.00965.x.
- [75] Rollando D, Bezante GP, Sulli A, Balbi M, Panico N, Pizzorni C, et al. Brachial artery endothelial-dependent flow-mediated dilation identifies early-stage endothelial dysfunction in systemic sclerosis and correlates with nailfold microvascular impairment. *J Rheumatol* 2010;37:1168–73. doi:10.3899/jrheum.091116.
- [76] Takahashi T, Asano Y, Amiya E, Hatano M, Tamaki Z, Takata M, et al. Clinical correlation of brachial artery flow-mediated dilation in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 2014;24:106–11. doi:10.3109/14397595.2013.854064.
- [77] Puissant C, Abraham P, Durand S, Humeau-Heurtier A, Faure S, Rousseau P, et al. La fonction endothéliale : rôle, méthodes d'évaluation et limites. */data/revues/03980499/v39i1/S0398049913003673/* 2014.
- [78] Bichile T, Petri M. Prevention and management of co-morbidities in SLE. *Presse Medicale Paris Fr* 1983 2014;43:e187-195. doi:10.1016/j.lpm.2014.03.009.
- [79] Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatol Oxf Engl* 2014;53:2143–54. doi:10.1093/rheumatology/keu224.
- [80] Makino K, Jinnin M, Aoi J, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, et al. Knockout of endothelial cell-derived endothelin-1 attenuates skin fibrosis but accelerates cutaneous wound healing. *PloS One* 2014;9:e97972. doi:10.1371/journal.pone.0097972.
- [81] Andersen GN, Mincheva-Nilsson L, Kazzam E, Nyberg G, Klintland N, Petersson A-S, et al. Assessment of vascular function in systemic sclerosis: indications of the development of nitrate tolerance as a result of enhanced endothelial nitric oxide production. *Arthritis Rheum* 2002;46:1324–32. doi:10.1002/art.10191.
- [82] Gosse P, Taillard J, Constans J, ERAMS Study Investigators. Evolution of ambulatory measurement of blood pressure and parameters of arterial stiffness over a 1-year period in patients with systemic sclerosis: ERAMS study. *J Hum Hypertens* 2002;16:627–30. doi:10.1038/sj.jhh.1001466.
- [83] Merashli M, Alves J, Ames PRJ. Clinical relevance of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46:615–24. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.10.004.

- [84] Boin F, Franchini S, Colantuoni E, Rosen A, Wigley FM, Casciola-Rosen L. Independent association of anti-beta(2)-glycoprotein I antibodies with macrovascular disease and mortality in scleroderma patients. *Arthritis Rheum* 2009;60:2480–9. doi:10.1002/art.24684.
- [85] Sobanski V, Lemaire-Olivier A, Giovannelli J, Dauchet L, Simon M, Lopez B, et al. Prevalence and Clinical Associations of Antiphospholipid Antibodies in Systemic Sclerosis: New Data From a French Cross-Sectional Study, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Front Immunol* 2018;9:2457. doi:10.3389/fimmu.2018.02457.
- [86] Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M, Manzini CU, Antonelli A, Ferri C. Systemic sclerosis and cryoglobulinemia: our experience with overlapping syndrome of scleroderma and severe cryoglobulinemic vasculitis and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2013;12:1058–63. doi:10.1016/j.autrev.2013.06.013.
- [87] Szamosi S, Csiki Z, Szomják E, Szolnoki E, Szoke G, Szekanecz Z, et al. Plasma homocysteine levels, the prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and macrovascular disorders in systemic sclerosis: risk factors for accelerated macrovascular damage? *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;36:145–9. doi:10.1007/s12016-008-8105-y.
- [88] Rosenson RS, Brewer HB, Ansell BJ, Barter P, Chapman MJ, Heinecke JW, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:48–60. doi:10.1038/nrcardio.2015.124.
- [89] Lippi G, Caramaschi P, Montagnana M, Salvagno GL, Volpe A, Guidi G. Lipoprotein[a] and the lipid profile in patients with systemic sclerosis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 2006;364:345–8. doi:10.1016/j.cca.2005.07.015.
- [90] Gencer B, Kronenberg F, Stroes ES, Mach F. Lipoprotein(a): the revenant. *Eur Heart J* 2017;38:1553–60. doi:10.1093/eurheartj/ehx033.
- [91] Louneva N, Huaman G, Fertala J, Jiménez SA. Inhibition of systemic sclerosis dermal fibroblast type I collagen production and gene expression by simvastatin. *Arthritis Rheum* 2006;54:1298–308. doi:10.1002/art.21723.
- [92] Bagnato G, Bitto A, Pizzino G, Irrera N, Sangari D, Cinquegrani M, et al. Simvastatin attenuates the development of pulmonary and cutaneous fibrosis in a murine model of systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl* 2013;52:1377–86. doi:10.1093/rheumatology/ket144.
- [93] Ladak K, Pope JE. A review of the effects of statins in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45:698–705. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.10.013.
- [94] 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.

Caractéristiques des patients atteints de sclérodermie systémique souffrant d'une amputation d'un segment d'un membre inférieur.

Etude collaborative au sein du GFRS

Julien Bertolino¹, Elisabeth Jouve², Sophie Skopinski³, Christian Agard⁴, Aurélie Achille⁴, Benjamin Thoreau⁵, Elisabeth Diot⁵, Sébastien Sanges⁶, Sabine Berthier⁷, Benjamin Chaigne⁸, Alexis Régent⁸, Thierry Martin⁹, Gregory Pugnet¹⁰, Audrey Benyamine¹, Pascal Rossi¹, David Launay⁶, Luc Mouthon⁸, Brigitte Granel¹

1. Service de médecine interne, Hôpital Nord, AP-HM, Marseille, France
2. Service d'évaluation médicale, AP-HM, CIC-CPCET, Marseille, France
3. Service de médecine vasculaire, Hôpital St André, Bordeaux, France.
4. Service de médecine interne, CHU Nantes, France
5. Service de médecine interne, CHU Tours, France
6. Service de médecine interne et d'immunologie clinique, CHU Lille, France
7. Service de médecine interne et d'immunologie clinique, CHU Dijon, France
8. Service de médecine interne, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France
9. Service d'immunologie clinique, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, France
10. Service de médecine interne, Hôpital Purpan, CHU Toulouse, France

Introduction :

La Sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune rare entraînant une fibrose cutanée et viscérale. Elle est également caractérisée par une vasculopathie atteignant principalement le réseau microvasculaire, comme en témoigne le phénomène de Raynaud, les ulcères digitaux (UD), l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et la crise rénale sclérodermique. Les lésions initiales de la ScS semblent d'ailleurs siéger au niveau de l'endothélium, entraînant une agression endothéliale accompagnée d'une réaction inflammatoire et immunitaire dérégulée, conduisant à une prolifération endothéliale et une obstruction vasculaire avec hypoxie et une augmentation du stress oxydatif. Le recrutement local de cellules inflammatoires et la production de médiateurs solubles vont participer à l'activation fibroblastique, responsable de la fibrose tissulaire caractéristique de la maladie [1]. Alors que la microangiopathie de la ScS est une évidence clinique et histologique, certains patients présentent des complications macrovasculaires graves comme des maladies coronariennes ou des accidents vasculaires cérébraux (AVC) [2–4]. De plus, l'occlusion de l'artère ulnaire est bien décrite chez les patients atteints de ScS, et elle est considérée comme un facteur de risque de développement de nouveaux UD [5]. La littérature s'accorde également sur l'altération de la dilatation de l'artère brachiale médiée par le flux mesurée de manière non invasive et marqueur d'une dysfonction endothéliale chez les patients ScS [6–8].

L'atteinte macrovasculaire des membres inférieurs est beaucoup moins décrite, alors qu'elle semble être responsable d'une morbidité élevée. Dans une très large cohorte de 858 patients atteints de ScS, Chu *et al* observaient un nouveau diagnostic d'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI) chez 34 patients sur un suivi moyen de 5,2 ans, soit un risque de survenue 4 fois plus important que les témoins sains, après ajustement sur les facteurs de risques cardiovasculaires (FRCV) [2]. Cette atteinte des membres inférieurs peut conduire à une ischémie critique avec des échecs de revascularisation et une amputation [9–12].

L'objectif de ce travail était d'évaluer les caractéristiques de patients atteints de ScS souffrant d'une amputation d'un segment d'un membre inférieur, afin d'identifier des potentiels facteurs de risques associés.

Matériels et Méthodes :

Patients :

Nous avons réalisé une étude rétrospective, cas-témoins, multicentrique, entre Janvier 2019 et Juin 2019. Nous avons envoyé un e-mail décrivant l'étude à tous les membres du Groupe Francophone de Recherche sur la Sclérodermie (GFRS). Les médecins intéressés recevaient un cahier d'observation (CRF – *Case Report Form*) de 7 pages renseignant sur les données cliniques, biologiques et d'imageries du patient.

Les critères d'inclusion des cas étaient : i) diagnostic de Sclérodermie Systémique en accord avec les critères ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) de 2013 [13] ; ii) âge > 18 ans ; iii) amputation d'un segment de membre inférieur secondaire à une ischémie critique.

Pour chaque cas inclus, un contrôle (patient atteint de ScS sans symptôme rapporté au niveau des membres inférieurs), issu du même centre, était apparié sur le sexe, l'âge (± 5 ans), et la forme cutanée de la ScS.

Ethique :

Conformément à l'entrée en vigueur du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD), l'étude a reçu l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL : MMS/MFI/AR191603) (**Annexe 1**). Pour cela nous avons déposé le protocole sur la plateforme de l'Institut National des Données de Santé (INDS). L'étude a reçu l'accord du Comité d'Ethique de l'Université d'Aix-Marseille (**Annexe 2**). Les cas et les témoins recevaient une notice d'information (**Annexe 3**) décrivant l'étude, avec un droit d'opposition.

Statistiques :

Les analyses descriptives et comparatives ont été analysées avec le logiciel IBM SPSS Statistics version 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Les variables quantitatives étaient décrites en utilisant la moyenne (\pm SD) et la médiane [IQR]. Les variables qualitatives étaient décrites par le nombre et le pourcentage (%). Concernant l'analyse univariée entre les cas et les témoins, la comparaison des variables quantitatives était réalisée par un test de Student ou un test de Mann-Whitney quand cela était approprié.

La comparaison des variables qualitatives était réalisée par un test du Chi² (X²), ou un test exact de Fisher, quand cela était approprié. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative. Etant donné le faible échantillon de la population étudiée, une régression logistique a été réalisée sur 5 facteurs sélectionnés selon les résultats de l'analyse univariée ($p < 0,05$) et leur relevance clinique (ulcères digitaux, hypertension pulmonaire, tabac, corticoïdes) avec un facteur pré-identifié et connu pour être associé à la survenue de macroangiopathie (hypertension artérielle). Les Odds ratios et leurs intervalles de confiance à 95% ont été estimés.

Résultats :

Comparaison des patients ScS avec une amputation d'un segment d'un membre inférieur par rapport aux patients ScS témoins sans amputation

Vingt-six patients ScS avec amputation d'un segment d'un membre inférieur ont été inclus. L'âge moyen était de 67,2 ans ($\pm 10,9$), il y avait 20 femmes (76,9%) et 21 formes cutanées limitées (80,8%). La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 15,8 ans ($\pm 9,4$). Le groupe témoin comportait 26 patients ScS sans atteinte macrovasculaire clinique des membres inférieurs. L'âge moyen était de 67,3 ans ($\pm 11,2$), il y avait 20 femmes (76,9%) et 22 formes cutanées limitées (84,6%).

En comparaison avec les témoins, les patients ScS avec amputation avaient une durée d'évolution de la maladie plus élevée ($15,8 \pm 9,4$ ans vs $7,4 \pm 5,9$ ans), plus d'UD ($p=0,048$), et plus d'antécédents d'UD ($p=0,026$).

Ils avaient également un score de Medgser plus élevé, sans tenir compte de l'item « vasculaire » ($p=0,02$). Cela s'expliquait notamment par une prévalence plus élevée d'hypertension pulmonaire (HTP) chez les patients ScS avec amputation ($p < 0,001$), avec une valeur moyenne de la diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) plus basse ($p=0,013$). Le score cutané modifié de Rodnan était plus élevé chez les cas ($p=0,034$) (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

	Patients ScS avec amputation du membre inférieur n=26 (%)	Patients ScS sans amputation n=26 (%)	p
Age (années)	67,2 (± 10,9) ; 69 [48–86]	67,3 (± 11,2) ; 69 [48–85]	0,99
Sexe masculin	6 (23,1%)	6 (23,1%)	1,00
IMC kg/m ²	22,6 (± 4,6) ; 22,9 [14,3-31,3]	25,22 (± 4,9) ; 24,8 [16,5-34,5]	0,055
Durée d'évolution de la ScS ^a (années)	15,8 (± 9,4) ; 15,5 [2-32]	7,4 (± 5,9) ; 6 [1-24]	< 0,001
ScS de forme cutanée limitée	21 (80,8%)	22 (84,6%)	1,00
mRSS (46/52)	12,3 (± 9,4) ; 10,5 [2-35]	6,7 (± 8,04) ; 4 [0-32]	0,034
Score de Medsger ^b			
Grades 0,1 et 2	13 (50%)	21 (80,8%)	0,02
Grades 3 et 4	13 (50%)	5 (19,2%)	
Phénomène de Raynaud	26 (100%)	26 (100%)	1,00
Ulcères digitaux	9 (34,6%)	3 (11,5%)	0,048
Antécédents d'ulcères digitaux	18 (69,2%)	10 (38,5%)	0,026
Hypertension pulmonaire	12 (46,2%)	1 (3,8%)	< 0,001
Fibrose pulmonaire ^c	8 (30,8%)	6 (23,1%)	0,532
DLCO (%)	55,9 (± 13,5) ; 56 [31-91]	68,7 (±15,1) ; 73 [36-93]	0,013

Les variables quantitatives sont décrites en utilisant la moyenne (±SD) et la médiane [IQR].

IMC : Indice de Masse Corporelle ; mRSS: Score cutané modifié de Rodnan ; DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone.

a : Evolution de la maladie depuis la premier symptôme hors Raynaud.

b : Score de sévérité de la maladie (Score de Medgser) : Les score était mesuré sur une échelle de 0 à 4 sans tenir compte de l'item « vasculaire ». Deux groupes de patients ont été réalisé à partir de l'état de sévérité : Groupe 1 contenant les grades 0,1,2 et le Groupe 2 comprenant les grades 3 et 4.

c : Fibrose pulmonaire diagnostiquée sur un scanner thoracique.

Concernant les facteurs de risques cardiovasculaires (FRCV), les patients ScS avec amputation étaient plus souvent fumeurs (p=0,08), et avaient plus souvent un antécédent de maladie cardiovasculaire (p<0,001), et notamment un antécédent d'AOMI (p<0,001) (**Tableau 2**). On notait également une tendance à l'augmentation du nombre de patients hypertendus dans le groupe avec amputation (p=0,092).

Tableau 2 : Facteurs de risques cardiovasculaires des patients

	Patients ScS avec amputation n=26 (%)	Patients ScS sans amputation n=26 (%)	p
Antécédents de MCV	14 (53,8%)	2 (7,7%)	< 0,001
Coronaropathie	4 (15,4%)	0 (0%)	0,11
AVC	2 (7,7%)	2 (7,7%)	1,00
AOMI	16 (61,5%)	0 (0%)	< 0,001
Tabac*	10 (38,5%)	2 (7,7%)	0,008
Nombre de PA	40,2 (±43) ; 30 [2-150]	17,5 (±3,5) ; 17,5 [15-20]	
Hypertension artérielle	14 (53,8%)	8 (30,8%)	0,092
Dyslipidémie	8 (32%)	7 (26,9%)	0,691
Diabète	3 (11,5%)	2 (7,7%)	1,00
Fibrillation auriculaire	2 (7,7%)	2 (7,7%)	1,00

Les variables quantitatives sont décrites en utilisant la moyenne (±SD) et la médiane [IQR].

MCV : Maladies cardiovasculaires ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres inférieurs ; PA : Paquets-Années.

* Tabagisme actif ou sévère depuis moins de 3 ans.

Au niveau biologique, les patients ScS avec amputation avaient un taux d'hémoglobine plus bas ($p < 0,001$) et un taux de CRP plus élevé ($p = 0,02$) (**Tableau 3**). Il existait une tendance à l'augmentation de patients avec des anticorps antiphospholipides (aPL) positifs dans le groupe avec amputation ($p = 0,101$).

Tableau 3 : Données biologiques des patients

	Patients ScS avec amputation du membre inférieur n=26 (%)	Patients ScS sans amputation n=26 (%)	p
Anticorps anti-nucléaires	26 (100%)	26 (100%)	1,00
Anticorps anti-centromères	16 (61,5%)	14 (53,8%)	0,575
Anticorps anti-ScL-70	4 (15,4%)	8 (32%)	0,162
Cryoglobulinémie	3/18 testés (16,7%)	2/16 testés (12,5%)	0,732
Anticorps antiphospholipides*	5/19 testés (26,3%)	1/16 testés (6,3%)	0,101
Hémoglobine (g/dl)	10,9 (± 1,5) ; 10,6 [8-13,4]	13 (± 1,5) ; 13 [9,9-15,4]	< 0,001
CRP (mg/l)	52,3 (±66,2) ; 26,3 [6,9-280]	2,8 (± 2,5) ; 2,4 [0-6,1]	0,02
LDL (g/l)	1,1 (± 0,4) ; 1 [0,4-1,8]	1,3 (± 0,5) ; 1,3 [0,4-2,3]	0,254

Les variables quantitatives sont décrites en utilisant la moyenne (±SD) et la médiane [IQR].

CRP : Protéine C- Réactive ; LDL : Lipoprotéine de faible densité.

*Groupe avec amputation : Anticorps anticardiolipine (IgG n=1; IgM n=2) ; Anticorps anti-B2GP1 (IgG n=2 ; IgM n=1) ; Anticoagulant circulant (n=1) ; Groupe témoin : Anticorps anti-B2GP1 IgM (n=1).

Concernant le traitement, l'utilisation de corticoïdes était plus fréquente dans le groupe des cas ($p=0,015$) avec une dose moyenne de 12mg/jour (**Tableau 4**). A noter que les patients avec amputation étaient plus souvent sous antiagrégants plaquettaires ($p=0,007$) et sous statines ($p=0,065$). Ces résultats sont à mettre en regard d'un nombre plus important d'antécédents cardiovasculaires chez ces patients.

Tableau 4 : Traitements de fond des patients

	Patients ScS avec amputation du membre inférieur n=26 (%)	Patients ScS sans amputation n=26 (%)	p
Traitement antiagrégant plaquettaire	14 (56%)	5 (19,2%)	0,007
Statines	12 (48%)	6 (23,1%)	0,065
Anticoagulants oraux	6 (24%)	2 (7,7%)	0,140
Vasodilatateurs	18 (69,2%)	16 (61,5%)	0,560
Corticoïdes	11 (42,3%)	3 (12%)	0,015
Traitements immunosuppresseurs	5 (19,2%)	3 (11,5%)	0,703

Dans le modèle multivarié, l'HTP, le tabac, et les corticoïdes étaient des marqueurs indépendants associés à l'amputation d'un segment de membre inférieur (**Tableau 5**).

Tableau 5 : Facteurs associés à l'amputation d'un segment d'un membre inférieur.
Analyse par régression logistique

	Odd Ratio		Régression logistique multivariée	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p
Ulcères digitaux	4,1 (0,95 – 17,3)	0,048	1,7 (0,2 – 12,3)	0,605
Hypertension pulmonaire	21,4 (2,5 – 182,7)	< 0,001	55,1 (4 – 757,8)	0,003
Tabac	7,5 (1,5 – 38,8)	0,008	31,3 (2,2 – 437,8)	0,011
Hypertension artérielle	2,6 (0,9 – 8,2)	0,092	3,4 (0,6 – 20,6)	0,188
Utilisation de corticoïdes	5,4 (1,3 – 22,6)	0,015	12,3 (1,6 – 94,6)	0,016

Analyse descriptive des patients atteints de ScS avec amputation d'un segment d'un membre inférieur

Les données cliniques et d'imagerie des patients ScS avec amputation sont résumées dans le **Tableau 6**.

La durée d'évolution de la ScS au moment de l'amputation était de 12,8 ans ($\pm 8,6$ ans). L'amputation était d'emblée bilatérale pour 4/26 patients (15,4%), et distale (amputation infra-poplitée) dans la majorité des cas (96,7%).

Avant l'amputation, il existait un ulcère des membres inférieurs chez 24/25 patients (96%). Le délai médian d'amputation au moment de l'apparition de l'ulcère était de 6 mois [0,5-203].

En général les pouls périphériques étaient absents avant l'amputation (73,7%). Concernant l'Index de Pression Systolique (IPS), même s'il était renseigné pour seulement 12 patients, il était en moyenne de 0,65 avant l'amputation (seuil pour retentissement sévère $< 0,4$) alors que la pression transcutanée en oxygène (TcPO₂) était de 21,3 mmHg (seuil pour ischémie critique < 30 mmHg).

En imagerie, la sténose artérielle était décrite dans la majorité des cas comme une occlusion artérielle (75%) avec un aspect athéromateux le plus souvent mentionné (60%).

Tableau 6 : Données cliniques et d'imageries des patients ScS avec amputation

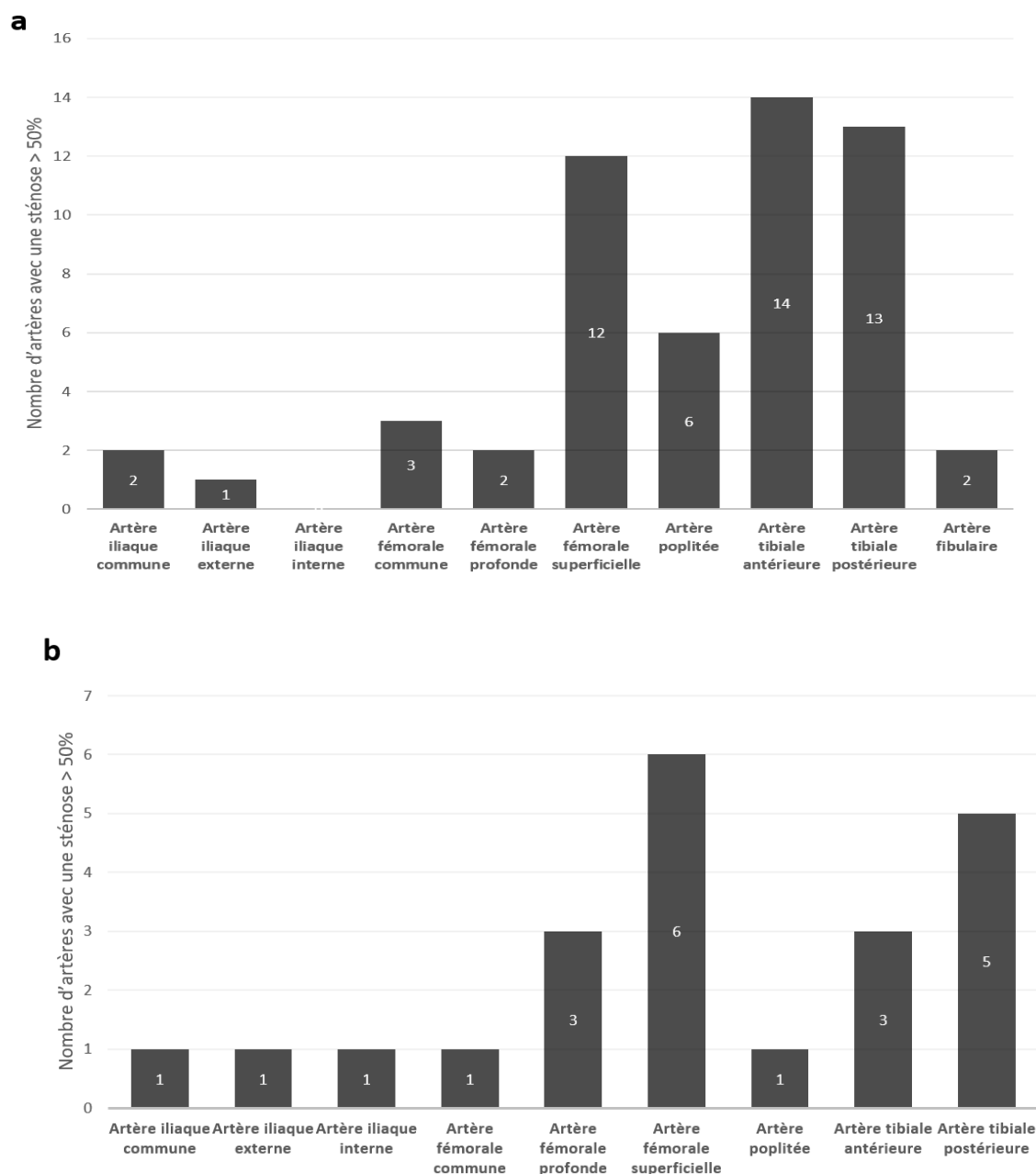
	Patients ScS avec amputation d'un segment d'un membre inférieur n=26 (%)
Côté de l'amputation	
-Gauche	10/26 (38,5%)
-Droite	12/26 (46,2%)
-Bilatérale	4/26 (15,4%)
Topographie de l'amputation	
-Orteil	9/30 (30%)
- Métatarso-phalangienne	1/30 (3,3%)
-Trans-métatarsienne	9/30 (30%)
-Tibiale	10/30 (33,3%)
-Fémorale	1/30 (3,3%)
Délai entre le diagnostic de ScS et l'amputation (années)	12,8 (± 8,6) ; 11 [1-29]
Phénomène de Raynaud au niveau des orteils	6/14 (42,9%)
Trouble trophique des membres inférieurs avant amputation	24/25 (96%)
Délai d'amputation par rapport au premier trouble trophique (mois)	37,8 (± 55,7) ; 6,04 [0,5 – 203]
Absence de pouls tibial antérieur avant amputation	14/19 (73,7%)
Absence de pouls tibial postérieur avant amputation	14/19 (73,7%)
Index de Pression Systolique (IPS) avant amputation (n=12)	0,65 (± 0,54) ; 0,49 [0 – 2]
Pression Transcutanée d'oxygène (TcPO2) avant amputation (mmHg) (n=12)	21,3 (± 11,7) ; 20 [11 - 65]
Présence d'une thrombophilie*	3/6 testés
Caractéristiques de la sténose en imagerie	
-Epaississement artériel	3/20 (15%)
-Plaques athéromateuses	12/20 (60%)
-Médiocalcose	4/21 (19%)
-Occlusion artérielle	15/20 (75%)

Les variables quantitatives sont décrites en utilisant la moyenne (±SD) et la médiane [IQR].

* Déficit en Protéine C (n=1) ; Déficit en Protéine S (n=1) ; Facteur V Leiden hétérozygote (n=1).

Les principales artères atteintes étaient les artères fémorales superficielles (18/79 ; 22,8%), tibiales antérieures (17/79 ; 21,5%), et tibiales postérieures (18/79 ; 22,8%) (Figure 1).

Figure 1 : Nombre d'artères avec une sténose > 50% évaluée en imagerie (Echo-Doppler artériel et/ou angioscanner)



a) Membre inférieur amputé : nombre total d'artères atteintes = 55; nombre de patients sans sténose artérielle significative = 4.

b) Membre inférieur controlatéral : nombre total d'artères atteintes = 24; nombre de patients sans sténose artérielle significative = 11.

Concernant le traitement (**Tableau 7**), l'Illomédine a été utilisée pour 15/24 patients (62,5%) avant l'amputation. Les antiagrégant plaquettaires et les statines étaient utilisés respectivement chez 14/25 (56%) et 12/25 (48%) patients avant l'amputation, et chez 22/25 (88%) et 19/25 (76%) après l'amputation. Une anticoagulation curative a été prescrite à la phase aiguë chez 13/25 (52%) patients.

Une chirurgie endovasculaire ou conventionnelle a été réalisée respectivement dans 12/25 (48%) et 10/25 (40%) des cas. A noter que 3 patients (11,5%) ont subi une amputation directe sans geste de revascularisation.

On notait une récurrence ischémique ayant nécessité une nouvelle amputation homolatérale chez 10/26 patients (38,5%). Une amputation controlatérale a été réalisée chez 5/26 patients (19,2%) dans le suivi. Six patients sont décédés (23%), dont 2 rapidement après la chirurgie (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Traitements et évolution des patients ScS avec amputation

	Patients ScS avec amputation d'un segment d'un membre inférieur n=26 (%)
Ilomédine	15/24 (62,5%)
Traitement antiagrégant plaquettaire	22/25 (88%)
Anticoagulation curative*	13/25 (52%)
Statine	19/25 (76%)
Chirurgie endovasculaire	12/25 (48%)
Délai entre la chirurgie endovasculaire et l'amputation (jours)	51,55 ($\pm 66,9$) ; 20 [0-180]
Chirurgie ouverte	10/25 (40%)
Délai entre la chirurgie ouverte et l'amputation (jours)	36,11 ($\pm 47,6$) ; 1 [0-108]
Cicatrisation du site opératoire	
-Bonne cicatrisation	11/26 (42,3%)
-Mauvaise cicatrisation	5/26 (19,2%)
-Récurrence ischémique	10/26 (38,5%)
Nouvelle amputation d'un segment d'un membre inférieur	
-Homolatérale	10/26 (38,5%)
-Controlatérale	5/26 (19,2%)
Suivi (années)	3,12 ($\pm 3,29$) ; 1,75 [0,04 – 10]
Décès	6/26 (23%)

Les variables quantitatives sont décrites en utilisant la moyenne (\pm SD) et la médiane [IQR].

*Anticoagulation à la phase aiguë : Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) n =7 ; Antivitamines K (AVK) n =6.

Discussion

Il s'agit de la plus grande série de patients ScS avec amputation d'un segment d'un membre inférieur et la première comportant un groupe témoin sclérodermique, et avec un recrutement multicentrique.

Les patients ScS ayant subi une amputation étaient principalement des femmes (76,9%). A l'inverse, l'AOMI et l'amputation dans un contexte d'athérosclérose ou de diabète concerne principalement les hommes [14]. Ici, la prépondérance féminine des patients avec amputation peut s'expliquer par le sexe ratio de la ScS largement en faveur de la femme. De façon intéressante, la forme cutanée limitée était plus fréquente (80,8%) que la forme diffuse, ce qui peut témoigner d'un *primum movens* vasculaire à la physiopathologie de l'ischémie. L'amputation semble être une complication tardive de la maladie (12,8 ans \pm 8,6 ans), même si elle peut parfois survenir précocement (3 patients avec une durée d'évolution de la maladie < 3 ans).

En comparaison avec le groupe contrôle, l'HTP apparaît comme un marqueur indépendant associé à l'amputation. L'HTP est également une complication vasculaire tardive dans la ScS et donc à mettre en regard du résultat similaire pour l'amputation au niveau des membres inférieurs. Une des limites est que nous ne savons pas si les patients étaient atteints d'hypertension artérielle pulmonaire primitive ou d'une hypertension pulmonaire secondaire.

Bien que les patients ScS avec amputation aient significativement plus d'UD et plus d'antécédents d'UD en analyse univariée, ce résultat n'était pas confirmé en analyse multivariée. Une des explications pourrait être que certaines études ont observé que l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) était un facteur de risque d'UD [15,16], ces deux items étant alors liés.

Le tabac était également un marqueur indépendant associé à l'amputation. Si le tabac est un facteur de risque bien reconnu d'athérome et d'AOMI, son rôle sur la vasculopathie dans la sclérodermie est moins bien connu. D'ailleurs, une étude récente du groupe de recherche Européen sur la ScS (EUSTAR) portant sur 3319 patients ScS ne retrouvait pas d'association robuste entre le tabac et la prévalence des UD ou de l'HTAP [17]. Seuls les patients tabagiques, avec une consommation supérieure à 25 paquets-années avait une probabilité plus importante de développer un UD [17]. Ces résultats sont à mettre en regard de notre étude où les patients

tabagiques avaient une consommation importante (médiane de 30 paquets années). A noter que pour être au plus proche des recommandations sur les FRCV, nous avons défini les patients tabagiques comme ceux ayant une consommation active de tabac, ou sevrée depuis moins de 3 ans. Ainsi d'autres patients ayant une consommation plus ancienne du tabac n'ont pas été pris en compte. Il existait également une augmentation non significative du nombre de patients hypertendus dans le groupe avec amputation.

Dans notre étude, la consommation de corticoïdes était associée à un risque d'amputation en analyse uni et multivariée. La dose moyenne utilisée était faible (12mg/jour) mais nous n'avons pas l'information sur la durée de cette corticothérapie. Alors que l'utilisation de corticoïdes dans la ScS est connue pour être un facteur de risque de développer une crise rénale sclérodermique, notre étude souligne que la corticothérapie est aussi un facteur de risque de développer des complications vasculaires. Les deux mécanismes liant la corticothérapie à l'amputation pourraient reposer soit sur un risque cardiovasculaire majoré par l'augmentation du risque d'hypertension artérielle et de diabète [18], soit par une agression vasculaire d'un réseau déjà fragilisé par la maladie, comme observé au cours de la crise rénale sclérodermique.

Les patients ScS amputés avaient un score de sévérité de la maladie plus élevé (Score de Medsger sans tenir compte de l'item « vasculaire ») qui peut être expliqué par une prévalence plus élevée de l'HTP.

Ils avaient également un score de Rodnan significativement plus élevé. Cependant, du fait de l'impossibilité d'appariement dans le centre recruteur, il existait un patient avec une forme cutanée diffuse de plus dans le groupe de patients amputés pouvant biaiser ce résultat.

Dans la littérature les cas d'amputations d'un segment d'un membre inférieur chez les patients ScS sont rares. Le premier cas rapporté d'amputation d'un membre inférieur date de 1982 et concernait une patiente de 51 ans suivie pour une sclérodermie de forme cutanée limitée [19]. L'analyse histologique de la pièce opératoire retrouvait une fibrose marquée de l'intima et de la média, quelques calcifications, mais l'absence de thrombose [19].

Dorevitch *et al* ont ensuite été les premiers à rapporter 5/9 patients ScS avec une AOMI symptomatique qui ont évolué vers une amputation [9]. L'âge moyen au moment

de l'amputation était de 69 ans [9], similaire à notre étude (67 ans), et à l'âge moyen d'amputation chez des patients atteints d'athérosclérose ou de diabète [14]. Nos patients amputés présentaient également un antécédent d'AOMI plus important que le groupe contrôle. Cependant la sélection des témoins sans atteinte macrovasculaire clinique des membres inférieurs constitue un biais de sélection sur ce point.

Reidy *et al* rapportaient également 7 patients ScS avec une amputation d'une partie d'un membre inférieur [10]. Dans cette série, les patients présentaient des caractéristiques similaires à notre étude : hormis l'âge (plus jeunes, 53 ans), on notait une prédominance de la forme cutanée limitée de la ScS (4/7), une consommation de tabac fréquente (5/7) et un antécédent d'ulcère du membre inférieur avant amputation dans tous les cas (7/7). Dans notre étude, nous avons retrouvé un trouble trophique des membres inférieurs précédant l'amputation dans la majorité des cas (96%). Bohelay *et al* rapportaient 6 amputations chez 43 patients ScS avec un ulcère d'un membre inférieur [20]. Ainsi les patients ScS souffrant d'ulcères des membres inférieurs apparaissent comme à haut risque d'amputation et devraient être pris en charge rapidement.

Si l'amputation est un risque non négligeable chez ces patients, c'est également à mettre en regard d'un traitement chirurgical difficile. Deguchi *et al* rapportaient une série de 8 patients ScS pris en charge pour une ischémie critique d'un membre inférieur [12]. L'âge moyen des patients étaient de 67,8 ans, 5/8 présentaient une HTA, 2/8 étaient tabagiques, 2/8 avaient une consommation de corticoïdes au long cours [12]. Deux patients sur 8 ont subi une amputation primaire, et 4/8 une amputation secondaire quelques mois après un pontage vasculaire, soit un taux d'échec du pontage de 83% à 2 ans [12].

De façon similaire, une étude plus récente retrouvait chez 12 patients ScS ayant subi un pontage vasculaire pour une ischémie critique d'un membre inférieur, un taux d'échec primaire à 2 ans de 70% chez les patients ScS (vs 39% chez les patients non ScS) [21]. Il s'agissait principalement de femmes (83%), âgées de 71 ans (± 10), hypertendues (94%), dyslipidémiques (72%), avec un antécédent de coronaropathie (61%) et sous traitement corticoïdes/immunosuppresseur (89%) [21].

Au niveau biologique, on retrouvait dans notre étude une diminution significative du taux d'hémoglobine chez les patients ScS avec amputation, et une augmentation significative de la CRP. Un taux d'hémoglobine bas est décrit dans la littérature

comme étant un facteur de mauvais pronostic dans la ScS [22], tout comme l'élévation de la CRP [23,24]. Ces données seraient donc concordantes avec une atteinte plus sévère de la ScS chez les patients ayant subi une amputation. Cependant, le caractère rétrospectif du recueil amène à de la prudence, car l'élévation de la CRP et la baisse de l'hémoglobine pourraient être en lien direct avec le phénomène inflammatoire de l'ischémie ou de la période post-opératoire.

Si la physiopathologie de l'atteinte macrovasculaire chez les patients ScS n'est pas élucidée, une hypothèse discutée dans la littérature repose sur le rôle des anticorps antiphospholipides (aPL) [25–27]. Dans notre série, il existait une augmentation non significative du nombre de patients avec des aPL positifs (26,3% vs 6,3% ; $p=0,101$), dont 3 patients considérés à haut risque thrombotique (2 patients avec une double positivité des aPL et un patient avec un ACC positif). Cependant nous ne savons pas si le diagnostic de syndrome des aPL a été confirmé par un dosage des marqueurs après 3 mois chez ces patients.

De plus sur 6 patients amputés pour lesquels un bilan de thrombophilie a été réalisé, 3 étaient pathologiques (déficit protéine C ; déficit protéine S ; facteur V Leiden hétérozygote). Si l'impact des thrombophilies héréditaires est toujours discuté dans la pathologie artérielle [28], et en l'absence de la confirmation de la positivité de ces prélèvements à distance de l'épisode thrombotique, nous ne pouvons pas conclure sur l'intérêt de réaliser un bilan de thrombophilie dans un tel contexte.

Dans notre série les principales artères atteintes étaient les artères fémorales superficielles (22,8%), tibiales antérieures (21,5%), et tibiales postérieures (22,8%). Dans la série de Watelet *et al*, qui portait sur 14 patients atteints de ScS asymptomatiques mais avec des FRCV, l'examen en écho-Doppler artériel retrouvait une atteinte préférentielle de l'artère tibiale postérieure [29]. Une autre étude portant sur 21 patients atteints de ScS qui avaient bénéficié d'une artériographie des membres inférieurs pour une ischémie aiguë, retrouvait comme dans notre étude, une prédominance d'une atteinte artérielle proximale (14/21 patients, tous atteints de FRCV) [30].

L'aspect en imagerie noté dans le cahier d'observation des patients était davantage celui d'une lésion vasculaire athéromateuse. Cependant ceci ne peut nous permettre d'analyser avec précision le mécanisme sous-jacent à la sténose : seule une expertise

des imageries des patients par des médecins vasculaires ou des radiologues spécialisés pourraient nous permettre de mieux apprécier les lésions, en particulier de pouvoir différencier une sténose athéromateuse d'une fibrose pariétale.

Une réponse encore plus formelle à la question serait d'obtenir une analyse histologique des pièces opératoires des patients, ce qui n'a pas pu être le cas pour nos patients.

Notre étude comporte des limitations inhérentes à son caractère rétrospectif et orientée sur des données cliniques avec des données manquantes et un faible échantillon de patients. Pour autant elle a le mérite de mettre en lumière une complication rare mais grave dans la ScS.

Conclusion :

Il s'agit de la plus grande série de patients ScS ayant subi une amputation d'un segment de membre inférieur, et la première comportant un groupe témoin. L'amputation est une complication plutôt tardive de la maladie, survenant après une dizaine d'années (hors syndrome de Raynaud). Les patients ayant été amputés d'un membre, présentaient presque tous un trouble trophique du membre inférieur de survenue plusieurs mois auparavant. En comparaison au groupe témoin, l'HTP, le tabac et l'utilisation de corticoïdes apparaissent comme des marqueurs indépendants associés à l'amputation. Il est donc important de détecter et corriger les FRCV des patients ScS, particulièrement le tabac, et de ne jamais négliger un trouble trophique du membre inférieur. La place du dépistage de la macroangiopathie par écho-Doppler artériel des membres inférieurs devra être évaluée dans le suivi de la ScS.

Remerciement :

Cette étude a été soutenue par le GFRS. Nous souhaitons remercier l'ensemble des médecins qui nous ont transmis des observations de patients par le biais du GFRS. Nous remercions également les patients qui ont permis le recueil de leurs données cliniques.

Merci à Elisabeth Jouve pour son aide précieuse pour les analyses statistiques de l'étude.

Bibliographie

- [1] Allanore Y. [Pathophysiology of systemic sclerosis]. *Med Sci (Paris)* 2016;32:183–91, doi:10,1051/medsci/20163202012.
- [2] Chu S-Y, Chen Y-J, Liu C-J, Tseng W-C, Lin M-W, Hwang C-Y, et al. Increased risk of acute myocardial infarction in systemic sclerosis: a nationwide population-based study. *Am J Med* 2013;126:982–8, doi:10,1016/j.amjmed,2013,06,025.
- [3] Ngian G-S, Sahhar J, Proudman SM, Stevens W, Wicks IP, Van Doornum S. Prevalence of coronary heart disease and cardiovascular risk factors in a national cross-sectional cohort study of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1980–3, doi:10,1136/annrheumdis-2011-201176.
- [4] Man A, Zhu Y, Zhang Y, Dubreuil M, Rho YH, Peloquin C, et al. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1188–93, doi:10,1136/annrheumdis-2012-202007.
- [5] Frerix M, Stegbauer J, Dragun D, Kreuter A, Weiner SM. Ulnar artery occlusion is predictive of digital ulcers in SSc: a duplex sonography study. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:735–42, doi:10,1093/rheumatology/ker414.
- [6] Au K, Singh MK, Bodukam V, Bae S, Maranian P, Ogawa R, et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2011;63:2078–90, doi:10,1002/art,30380.
- [7] Takahashi T, Asano Y, Amiya E, Hatano M, Tamaki Z, Takata M, et al. Clinical correlation of brachial artery flow-mediated dilation in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 2014;24:106–11, doi:10,3109/14397595,2013,854064.
- [8] Rossi P, Granel B, Marziale D, Le Mée F, Francès Y. Endothelial function and hemodynamics in systemic sclerosis. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010;30:453–9, doi:10,1111/j,1475-097X,2010,00965,x.
- [9] Dorevitch MI, Clemens LE, Webb JB. Lower limb amputation secondary to large vessel involvement in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1988;27:403–6.

- [10] Reidy ME, Steen V, Nicholas JJ. Lower extremity amputation in scleroderma. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:811–3.
- [11] Youssef P, Brama T, Englert H, Bertouch J. Limited scleroderma is associated with increased prevalence of macrovascular disease. *J Rheumatol* 1995;22:469–72.
- [12] Deguchi J, Shigematsu K, Ota S, Kimura H, Fukayama M, Miyata T. Surgical result of critical limb ischemia due to tibial arterial occlusion in patients with systemic scleroderma. *J Vasc Surg* 2009;49:918–23, doi:10.1016/j.jvs.2008.10.066.
- [13] van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737–47, doi:10.1002/art.38098.
- [14] Higashi Y, Miyata T, Shigematsu H, Origasa H, Fujita M, Matsuo H, et al. Evaluation of Risk Factors for Major Amputation in Patients With Diabetes and Peripheral Artery Disease Receiving Antiplatelet Therapy - Post Hoc Analysis of a Prospective Observational Multicenter Cohort Study (SEASON). *Circ J* 2019;83:1929–36, doi:10.1253/circj,CJ-19-0088.
- [15] Sunderkötter C, Herrgott I, Brückner C, Moinzadeh P, Pfeiffer C, Gerss J, et al. Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *Br J Dermatol* 2009;160:835–43, doi:10.1111/j.1365-2133.2008.09004.x.
- [16] Morrisroe K, Stevens W, Sahhar J, Rabusa C, Nikpour M, Proudman S, et al. Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: results from a real-life screening programme. *Arthritis Res Ther* 2017;19:42, doi:10.1186/s13075-017-1250-z.
- [17] Jaeger VK, Valentini G, Hachulla E, Cozzi F, Distler O, Airó P, et al. Brief Report: Smoking in Systemic Sclerosis: A Longitudinal European Scleroderma Trials and Research Group Study, *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, NJ) 2018;70:1829–34, doi:10.1002/art.40557.

- [18] Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;141:764–70, doi:10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00007.
- [19] Merino J, Casanueva B, Piney E, Val Bernal F, Rodriguez-Valverde V. Hemiplegia and peripheral gangrene secondary to large and medium size vessels involvement in C,R,E,S,T, syndrome. *Clin Rheumatol* 1982;1:295–9, doi:10.1007/bf02032090/
- [20] Bohelay G, Blaise S, Levy P, Claeys A, Baudot N, Cuny J-F, et al. Lower-limb Ulcers in Systemic Sclerosis: A Multicentre Retrospective Case-control Study. *Acta Derm Venereol* 2018;98:677–82, doi:10.2340/00015555-2939.
- [21] Arhuidese I, Malas M, Obeid T, Massada K, Khaled A, Alzahrani A, et al. Outcomes after open infrainguinal bypass in patients with scleroderma. *J Vasc Surg* 2016;64:117–23, doi:10.1016/j.jvs,2015,12,057.
- [22] Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)* 2014;66:1625–35, doi:10.1002/art.38390.
- [23] Cossu M, Andracco R, Santaniello A, Marchini M, Severino A, Caronni M, et al. Serum levels of vascular dysfunction markers reflect disease severity and stage in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1112–6, doi:10.1093/rheumatology/kew017.
- [24] Muangchant C, Pope JE. The significance of interleukin-6 and C-reactive protein in systemic sclerosis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:122–34.
- [25] Merashli M, Alves J, Ames PRJ. Clinical relevance of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46:615–24, doi:10.1016/j.semarthrit,2016,10,004.
- [26] Boin F, Franchini S, Colantuoni E, Rosen A, Wigley FM, Casciola-Rosen L. Independent association of anti-beta(2)-glycoprotein I antibodies with

macrovascular disease and mortality in scleroderma patients. *Arthritis Rheum* 2009;60:2480–9, doi:10.1002/art.24684.

- [27] Sobanski V, Lemaire-Olivier A, Giovannelli J, Dauchet L, Simon M, Lopez B, et al. Prevalence and Clinical Associations of Antiphospholipid Antibodies in Systemic Sclerosis: New Data From a French Cross-Sectional Study, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Front Immunol* 2018;9:2457, doi:10.3389/fimmu.2018.02457.
- [28] Mahmoodi BK, Brouwer J-LP, Veeger NJGM, van der Meer J. Hereditary deficiency of protein C or protein S confers increased risk of arterial thromboembolic events at a young age: results from a large family cohort study. *Circulation* 2008;118:1659–67, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.780759.
- [29] Watelet B, Jeancolas J, Lanéelle D, Bienvenu B, Le Hello C. [Prevalence of macrovascular arterial involvement of the 4 limbs in systemic sclerosis: About a case series of 14 patients]. *Rev Med Interne* 2017;38:430–5, doi:10.1016/j.revmed.2016.12.020.
- [30] Dick EA, Aviv R, Francis I, Hamilton G, Baker D, Black C, et al. Catheter angiography and angioplasty in patients with scleroderma. *Br J Radiol* 2001;74:1091–6, doi:10.1259/bjr.74.888.741091.

Annexe 1 : Autorisation de la Commission Nationale Informatique et Libertés

Le Vice-Président délégué

COMMISSION NATIONALE
INFORMATIQUE ET LIBERTÉS

CNIL

Monsieur Jean-Olivier ARNAUD
DIRECTEUR GÉNÉRAL
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE
MARSEILLE
80 RUE BROCHIER
13005 - MARSEILLE

Paris, le **23 JAN. 2019**

N/Réf. : MMS/MFI/AR191603

Objet: AUTORISATION

Décision DR-2019-025 autorisant l'ASSISTANCE PUBLIQUE – HÔPITAUX DE MARSEILLE à mettre en œuvre un traitement de données ayant pour finalité une étude portant sur les caractéristiques cliniques et paracliniques des patients atteints de sclérodermie systémique compliquée d'une amputation de tout ou partie d'un membre inférieur, intitulée « scléro-macrovase ». (Demande d'autorisation n° 918446)

Monsieur le Directeur général,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité :

**ÉTUDE PORTANT SUR LES CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET PARACLINIQUES DES
PATIENTS ATTEINTS DE SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE COMPLIQUÉE D'UNE
AMPUTATION DE TOUT OU PARTIE D'UN MEMBRE INFÉRIEUR,
INTITULÉE « SCLÉRO-MACROVASC »**

Ce traitement, qui présente une finalité d'intérêt public, relève de la procédure des articles 54, 61 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Les services de notre Commission ont étudié les caractéristiques de votre dossier, en particulier le protocole de l'étude et les modalités d'information et d'exercice des droits des personnes concernées.

J'attire votre attention sur la nécessité de compléter la note d'information, afin qu'elle comporte l'ensemble des mentions prévues par l'article 14 du Règlement général sur la protection des données.

Les données seront conservées pendant deux ans en base active puis archivées pendant quinze ans. Ces durées n'excèdent pas celles nécessaires aux finalités pour lesquelles les données sont collectées et traitées, conformément aux dispositions de l'article 5-1-e du Règlement général sur la protection des données.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

3 Place de Fontenoy, TSA 80715 75334 PARIS CEDEX 07 01 53 73 22 22 - www.cnil.fr

*Les données personnelles nécessaires à l'accomplissement des missions de la CNIL sont traitées dans des fichiers destinés à son usage exclusif.
Les personnes concernées peuvent exercer leurs droits Informatique et Libertés en s'adressant au délégué à la protection des données (DPO) de la CNIL
via un formulaire en ligne ou par courrier postal. Pour en savoir plus : www.cnil.fr/donnees-personnelles.*

Les mesures de sécurité décrites dans votre dossier paraissent conformes aux exigences prévues par les articles 5-1-f et 32 du Règlement général sur la protection des données. Je vous rappelle toutefois que ces obligations nécessitent la mise à jour des mesures de sécurité au regard de la réévaluation régulière des risques.

Je vous rappelle que lorsque le résultat du traitement de données est rendu public, l'identification directe ou indirecte des personnes concernées doit être impossible, conformément à l'article 56 de la loi précitée.

En application de l'article 15 de la loi précitée et de la délibération n° 2014-073 du 4 février 2014 portant délégation d'attributions de la Commission de l'informatique et des libertés à son président et à son vice-président délégué, j'autorise la mise en œuvre de ce traitement.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur général, l'expression de mes salutations distinguées.



Marie-France MAZARS

Annexe 2 : Avis Favorable du Comité d'éthique



Comité d'éthique de l'université d'Aix-Marseille

Objet : Avis du Comité d'éthique,
N/Réf dossier : 2019-25-04-002
Dossier suivi par : DRV-Audrey Janssens

Pièce(s) jointe(s) : 1 document

Marseille, le lundi 29 avril 2019

Le projet de recherche présenté par l'investigateur principal le Pr, GRANEL, Brigitte-PU-PH à l'APHM, Service de médecine interne, hôpital Nord et l'investigateur secondaire BERTOLINO, Julien, interne en DES de médecine interne à l'Université d'Aix-Marseille et Chef de Clinique Assistante à l'AP-HM, intitulé **«Caractéristiques cliniques et paracliniques des patients atteints de Sclérodémie Systémique compliquée d'une amputation de tout ou partie d'un membre inférieur: Etude cas-témoins au sein du GFRS, »** a été soumis pour avis au Comité d'éthique en sa séance du jeudi 25 avril 2019,

Après audition des rapporteurs le comité a jugé que le projet ne pose pas de problème éthique ou réglementaire,

Le Comité d'éthique de l'Université d'Aix-Marseille émet donc un avis favorable,

Le Président du Comité d'éthique

Pierre-Jean Weiller

Annexe 3 : Lettre d'information aux patients

Lettre d'information aux patients

Titre de l'étude : Caractéristiques cliniques et paracliniques des patients atteints de Sclérodermie Systémique compliquée d'une amputation de tout ou partie d'un membre inférieur: Etude cas-témoins au sein du GFRS, Etude Scléro-macrovasc

Responsable du traitement : Service de médecine interne du Pr Pascal ROSSI, Hôpital Nord, CHU Marseille, Chemin des Bourrely, 13015 Marseille

Responsable de la mise en oeuvre : Pr Brigitte Granel (brigitte.granel@ap-hm.fr) Service de Médecine Interne, Hôpital Nord, CHU Marseille, Chemin des Bourrely, 13015 Marseille

Responsable scientifique : avis favorable du groupe Francophone de recherche sur la Sclérodermie (GFRS)

Porteur du projet : Julien Bertolino (julien.bertolino@ap-hm.fr), Interne de la discipline de médecine interne, Service de Médecine Interne, Hôpital Nord, CHU Marseille, Chemin des Bourrely, 13015 Marseille

Madame, Monsieur,

Vous souffrez d'une sclérodermie systémique (ScS) qui est une maladie auto-immune rare, caractérisée par une fibrose (sclérose) de la peau et des organes, avec une atteinte des artérioles et des microvaisseaux. Cette atteinte vasculaire fonctionnelle et structurale prédomine classiquement au niveau de la microcirculation (petits vaisseaux sanguins) comme en témoigne le syndrome de Raynaud (phénomène vasculaire observé au niveau des doigts) et les ulcères pulpaux (lésions de la pulpe) ischémiques. Une atteinte macrovasculaire (gros vaisseaux) distale est décrite chez les patients souffrant de ScS particulièrement au niveau des membres supérieurs, mais reste peu connue au niveau des membres inférieurs. L'atteinte des gros vaisseaux surajoutée à celle des petits vaisseaux peut se compliquer d'amputation d'un membre ou d'un segment de membre,

Dans ce contexte nous souhaitons réaliser une étude rétrospective cas-témoins. Les cas sont des patients atteints d'une ScS, âgés de plus de 18 ans, ayant subi une amputation de tout ou partie d'un membre inférieur suite à une ischémie critique,

Objectif et finalités du projet

Décrire les caractéristiques cliniques et paracliniques des patients sclérodermiques avec une atteinte macrovasculaire sévère, en comparaison avec des patients sclérodermiques sans atteinte macrovasculaire clinique appariés sur l'âge, le sexe et la forme cutanée de la maladie (témoins)

Ces nouvelles connaissances permettront de :

- 1) Mieux alerter le clinicien sur la possibilité d'une atteinte macrovasculaire au cours de la ScS

- 2) Mieux comprendre les conditions de survenue de l'atteinte macrovasculaire des membres inférieurs, les liens avec les facteurs de risques cardiovasculaires et les caractéristiques de la maladie
- 3) Proposer un dépistage et une prévention des facteurs de risque de l'atteinte macro vasculaire identifiés afin d'éviter ses complications,

Confidentialité

L'étude que nous souhaitons réaliser est une étude rétrospective, Cela signifie que cette recherche utilisera des données déjà recueillies dans le cadre de votre prise en charge ou de votre suivi médical, Aucune donnée supplémentaire ne vous sera demandée, Seules les données utiles à cette recherche et présentes dans votre dossier médical seront utilisées, sauf opposition de votre part,

Les données nécessaires à cette étude seront renseignées par votre médecin, à partir de votre dossier médical et reportées dans un document sans aucune information permettant de vous identifier (données sans mention du nom et prénom), Seul votre médecin connaîtra la correspondance entre vous et ces données,

Ce traitement de données a été autorisé par la CNIL, et a reçu l'avis favorable du comité d'éthique, La responsable de ce traitement des données est le Service de Médecine interne de l'hôpital Nord à Marseille et le médecin responsable de la mise en œuvre est le Pr Brigitte Granel, Cette recherche est effectuée avec le soutien du groupe Francophone de recherche sur la Sclérodémie (GFRS),

Les données recueillies concernent vos caractéristiques démographiques, les signes de votre maladie, votre histoire médicale, le traitement et votre suivi, ainsi que les examens biologiques et paracliniques qui vous ont été proposés,

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données vous concernant, Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique, Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit,

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission de vos données (et ce dans un délai d'un mois suivant l'information délivrée par votre médecin référent), toujours sans mention du nom et prénom, couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées,

Après que le médecin vous ait remis cette information, vous pouvez vous opposer à l'utilisation de vos données personnelles sans avoir à vous justifier, et sans conséquence sur votre prise en charge,

En cas de question relative à cette recherche et à l'utilisation de vos données vous pouvez contacter le médecin qui vous suit (Dr)

Abréviations

ScS : Sclérodémie Systémique

FRCV : Facteurs de risques cardiovasculaires

SCC : Score calcique coronaire

IDM : Infarctus du myocarde

HTA : Hypertension artérielle

AVC : Accident vasculaire cérébral

EIM : Epaisseur intima-média

OAU : Occlusion de l'artère ulnaire

UD : ulcères digitaux

IPS : Index de pression systolique

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

VOP : Vitesse de l'onde de pouls

Alx : Index d'augmentation aortique

FMD : Dilatation induite par le flux (ou *Flow mediated dilatation*)

NMD : *Nitroglycerin-mediated dilatation*

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

HTP : Hypertension pulmonaire

GFRS : Groupe Francophone de Recherche sur la Sclérodémie

aPL : Anticorps antiphospholipides

TcPO2 : Pression transcutanée en oxygène

**Characteristics of patients with Systemic Sclerosis suffering
from a lower limb amputation:
Result of a French collaborative study**

Journal:	<i>The Journal of Rheumatology</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Brief Communication
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	<p>Bertolino, Julien; Hôpital Nord APMH, Internal medicine Jouve, Elisabeth Skopinski, Sophie; Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, 1Département of Internal Medicine and Vascular Diseases AGARD, Christian; University Hospital Centre Nantes, Internal Medicine Achille, Aurélie; University Hospital Centre Nantes, Internal Medicine Thoreau, Benjamin; CHU Tours Diot, Elisabeth Sanges, Sébastien; Hopital Claude Huriez, Service de Medecine Interne Berthier, Sabine; CHU Dijon, Internal medicine Chaigne, Benjamin; Hôpital Cochin, Internal medicine Régent, Alexis; Hopital Cochin, Martin, Thierry; Strasbourg University Hospital, clinical immunology Pugnet, Grégory; CHU Purpan, Internal Medicine; INSERM, UMR1027 Equipe 6 Benyamine, Audrey; Hôpital Nord APMH, Internal medicine ROSSI, Pascal; AP-HM, Médecine Interne Launay, David; Lille Nord de France University, Claude Huriez Hospital, Regional University Hospital of Lille, department of internal medicine Mouthon, Luc; Université Paris Descartes, Assistance Publique - Hopitaux de Paris; Hopital Cochin, Service de Medecine Interne Granel, B.; Hôpital Nord APMH</p>
Keywords:	Systemic sclerosis, Leg, Surgery

Characteristics of patients with Systemic Sclerosis suffering from a lower limb amputation:

Result of a French collaborative study

Julien Bertolino¹ (Medical Student), Elisabeth Jouve² (MSc), Sophie Skopinski³ (MD), Christian Agard⁴ (MD, PhD), Aurélie Achille⁴ (MD), Benjamin Thoreau⁵ (MD), Elisabeth Diot⁵ (MD, PhD), Sebastien Sanges⁶ (MD), Sabine Berthier⁷ (MD), Benjamin Chaigne⁸ (MD, PhD), Alexis Régent⁸ (MD, PhD), Thierry Martin⁹ (MD, PhD), Gregory Pugnet¹⁰ (MD, PhD), Audrey Benyamine¹ (MD, PhD), Pascal Rossi¹ (MD, PhD), David Launay⁶ (MD, PhD), Luc Mouthon⁸ (MD, PhD), Brigitte Granel¹ (MD),

for the French Research Group on Systemic Sclerosis (GFRS)

1. Internal Medicine Department, Hôpital Nord, AP-HM, Marseille, France
2. Medical Evaluation Service, AP-HM, CIC-CPCET, Marseille, France
3. Vascular Medicine Department, Hôpital St André, Bordeaux, France.
4. Internal Medicine Department, CHU Nantes, France
5. Internal Medicine Department, CHU Tours, France
6. Univ. Lille, U995 - LIRIC - Lille Inflammation Research International Center, INSERM, U995, CHU Lille, Internal Medicine and Clinical Immunology Department, F-59000, Lille, France, Referral center for rare systemic autoimmune diseases North and North-west of France
7. Internal Medicine and Clinical Immunology Department, CHU Dijon, France
8. Internal Medicine Department, Reference Center for Rare Systemic Autoimmune diseases of Ile de France, Hôpital Cochin, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France
9. Clinical Immunology Department, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, France
10. Internal Medicine Department, Hôpital Purpan, CHU Toulouse, France

Author responsible for correspondence: Julien Bertolino ; Internal Medicine Department, Hôpital Nord, Chemin des Bourrely, 13015 Marseille, France
Phone : 04 91 96 87 11 Fax : 04 91 96 80 80 E-mail : julien.bertolino@ap-hm.fr

Conflict of interests: The authors declared that they had no conflict of interests.

A short running title: Scleroderma lower limb amputation

ABSTRACT

Objective. Systemic sclerosis (SSc) mainly affects the microvascular network. However, macrovascular manifestations have been reported. We aimed to investigate characteristics of SSc patients with an amputation of a lower limb segment.

Methods. We designed a retrospective, case-control, multicentric study on SSc patients with amputation of a lower limb segment secondary to critical ischemia via the French Research Group on Systemic Sclerosis. For each case, a control (SSc patient without lower limbs symptom) was matched with sex, age (± 5 years), and cutaneous subset of SSc.

Results. Twenty-six SSc patients (mean age of 67.2 ± 10.9 years, 20 females, 21 limited cutaneous forms) with a lower limb amputation and 26 matched controls (mean age of 67.3 ± 11.2 , 20 females, 22 limited cutaneous forms) were included. At the time of amputation, the mean disease duration was $12.8 (\pm 8.6)$ years. In comparison to controls, SSc patients with amputation had more digital ulcers ($p=0.048$), history of digital ulcers ($p=0.026$), and a higher prevalence of pulmonary hypertension (PH) ($p<0.001$). SSc patients with amputation were more often smokers ($p=0.008$) and under corticosteroids ($p=0.015$). In the multivariate model, PH, smoker status, and corticosteroids were independent markers associated with lower limb amputation in SSc. In the follow-up, 10 patients (38.5%) had recurrent ischemia requiring a new limb amputation, and five patients (19.2%) had an amputation of the contralateral limb.

Conclusion. This study identifies some markers associated with lower limb amputation in SSc such as digital ulcers and PH and points out the high risk associated with tobacco consumption and corticosteroids use.

Key words: Systemic sclerosis; Lower limb; Amputation; Macrovascular disease

Introduction:

Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disease characterised by vascular damage, skin and internal organ fibrosis and immune activation. The vascular damage mainly affects the microvascular network and is considered as a fundamental event in SSc pathogenesis. Beside the microvascular alteration, macrovascular involvement may also affect patients with SSc. Indeed, an increased prevalence of coronary heart disease (CHD), stroke, or peripheral vascular disease (PVD) has been reported in SSc patients (1–4). Literature agreed on the impairment of non-invasively measured flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery as a marker for endothelial dysfunction (5–7). Moreover ulnar artery occlusion is not rare in SSc patients and is an important risk factor for the development of DU (8). Although macrovascular involvement located to the lower limbs has been less described in literature, its morbidity remains high for the patients. It can lead to a critical ischemic injury with unsuccessful revascularization and subsequent amputation (9–12).

In this study, we aimed to investigate the characteristics of SSc patients who underwent an amputation of a lower limb segment. In order to identify potential associated risk factors, a case-control analysis was performed.



Materials and methods:

Patients: We designed a retrospective, case-control, multicentric study, between January and June 2019. We sent an e-mail describing the study to the members of the French Research Group on Systemic Sclerosis. Physicians agreeing to participate received a 7-page data form requesting clinical, biological and morphological data. Inclusion criteria were: i) diagnosis of SSc according to the ACR/EULAR 2013 classification criteria; ii) age > 18 years; iii) amputation of a lower limb segment secondary to critical ischemia. For each case, a control

(SSc patient without noticed lower limbs vascular symptoms) was matched on sex, age (± 5 years), and cutaneous subset of the disease, from the same centre.

Ethics: The study received authorization from the National Data Protection Commission (CNIL) and was approved by the local Ethics Committee.

Statistics: Descriptive and comparative analyses were computed with IBM SPSS Statistics version 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA) software. A value of $p < 0.05$ was considered as significant. Quantitative variables are described using mean (\pm SD) and median [IQR], and qualitative variables as number (%). Univariate comparisons between cases and controls used a Student's t-tests or Mann–Whitney tests, as appropriate, for quantitative variables, and Pearson's χ^2 tests or Fisher's exact tests, as appropriate, for qualitative variables. Given the small size of the population study, a multivariate logistic regression was performed on five main factors according to the results of the univariate analysis ($p < 0.05$) and their clinical relevance (digital ulcers, pulmonary arterial hypertension, smoker, and corticosteroids use) with one of the pre-identified factors known to be associated with macroangiopathy (arterial hypertension). Odds ratios and their 95% confidence intervals were estimated.

Results

Comparison of SSc patients with a lower limb amputation versus SSc control patients

The studied group included 26 SSc patients (mean age 67.2 ± 10.9 years) with a lower limb segment amputation. Twenty were females, and 5 had a diffuse cutaneous subset. Their mean disease duration was 15.8 years (± 9.4). As a control group, 26 SSc patients without clinical sign of lower limb vascular disease were included. Demographic data are described in Table

1. When compared to controls, SSc patients with a lower limb amputation showed significantly differences: a higher mean disease duration (15.8 ± 9.4 versus 7.4 ± 5.9 years), more digital ulcers (DU) ($p=0.048$), and more frequent history of DU ($p=0.026$). They also had a higher Medsger severity score, irrespective of the peripheral vascular item ($p=0.02$). They had a higher prevalence of pulmonary arterial hypertension (PH) ($p<0.001$), a lower mean value of diffusing lung capacity for carbon monoxide ($p=0.013$), and a higher mean modified Rodnan Skin Score ($p=0.034$). Assessing cardiovascular risk factors, SSc patients with amputation were more often smokers ($p=0.008$). Amputated patients more often had a past cardiovascular event ($p<0.001$), and a previous history of PVD ($p<0.001$). Regarding laboratory findings, SSc patients with amputation had a lower rate of haemoglobin ($p<0.001$) and a higher CRP level ($p=0.02$). Antiphospholipid antibodies (aPL) were positive in 5 patients with amputation (one fulfilling antiphospholipid syndrome criteria) and in 1 control. Corticosteroids use was more common in SSc patients with amputation (respectively 42.3% versus 12% in controls, $p=0.015$). The average corticosteroids dose in the studied group was 12mg/day. In the multivariate model, PH, tobacco, and corticosteroids were independent markers associated with the lower limb amputation (Table 2).

Descriptive analysis of SSc patients with a lower limb amputation

SSc patients with a lower limb amputation are described in Table 3. The mean disease duration at the time of amputation was 12.8 years (± 8.6), with a risk of amputation lasting over the disease. A preceding ulcer located on the lower limb was observed in 24/25 patients (96%). The delay between the ulcer and the amputation was 6 months in median [0.5-203]. Amputation was initially bilateral in 4/26 patients (15.4%). Main affected arteries were the

superficial femoral (18/79; 22.78%), anterior tibial (17/79; 21.52%), and posterior tibial (18/79; 22.78%) arteries (Appendix.1).

Intravenous ilomedin was prescribed in 15/24 of patients (62.5%). Anti-thrombotic, statin and anticoagulation were mainly used. Endovascular or open surgery (bypass) were performed respectively in 12/25 (48%) and 10/25 (40%) of the cases. Ten out of 26 patients (38%) directly underwent amputation.

Ten out of 26 patients (38.5%) had recurrent ischemia requiring a proximal amputation, usually within a month. Five out of 26 patients (19.2%) had a contralateral amputation in the follow-up, mainly within the first year. Six patients died (23%), including 2 rapid deaths after surgery.

Discussion

This descriptive report concerning SSc patients with lower limb amputation is, to our knowledge, the largest one in SSc, and the first designed with a control group in a multicentric enrolment. Patients who underwent amputation were mainly women (76.9%), at contrary to PVD related to atherosclerosis. The limited cutaneous form was predominant (80.8%). Amputation event occurs at different time from SSc diagnosis, in early (3 patients with disease less than 3 years) as well as in late stage. When compared to the control group, PH appears as an independent characteristic associated with lower limb amputation. Although SSc patients with amputation had statistically more ischemic DU and history of DU in the univariate analysis result, the statistically significant difference was lost in the multivariate model. One explanation could be that PH has been recognized as a risk factor for the occurrence of DU (13). Corticosteroids use and tobacco consumption were also independent risk factor associated to lower limb amputation. SSc patients with a lower limb amputation

had a higher disease severity score (according to the Medsger severity scale irrespective of the peripheral vascular item), which can be explained by a higher prevalence of PH.

Cases of lower limb amputation secondary to large vessel involvement in SSc was first described by Dorevitch *et al* (9). They reported 5/9 SSc patients with a mean age of 69 years, who had symptomatic PVD leading to lower limb amputation (9). In our study, SSc patients had a similar age and most of them were also suffering of PVD (61.5%).

Reidy *et al* reported 7 SSc patients with an amputation of the lower limb (10). Except for the age (53 years) which appeared younger than the one observed in our series, patients characteristics were similar to ours with predominant limited cutaneous form (4/7), frequent tobacco consumption (5/7) and history of previous ulcer of the lower limb (7/7) (10). Similarly, 24/25 of patients in our series had previous ulcer of lower limbs before amputation. Bohelay *et al* reported 6 amputations of lower limbs in 43 SSc patients with lower-limb ulcers (14). Thus, patients suffering of SSc and lower limb ulcer(s) appear to be at high risk for amputation and should be followed vigilantly.

Surgical treatment appears as difficult in these patients. Deguchi *et al* reported a cohort of 8 SSc patients with a critical limb ischemia (CLI), with a mean age of 67.8 years. Five patients suffered from hypertension, 2 were smokers and 2 had a long-term use of corticosteroids (12). Two out of 8 patients underwent a primary limb amputation, and 4/8 underwent secondary amputation several months after an unsuccessful artery bypass (12). Similarly, more than a third of patients in our study had a recurrent ischemia with a new limb amputation and nearly 20% a contralateral amputation.

We acknowledge several limitations of this study inherent to its retrospective design focused on clinical data with some missing data, and to the small sample of patients. However, it has the merit to highlight that macrovascular involvement can occur in SSc patients and is associated with some clinically associated features such as the limited cutaneous form, long

SSc disease duration, tobacco consumption, PH and corticosteroids use. It is crucial to detect and correct cardiovascular risk factors in SSc patients, particularly tobacco, and to rapidly take in charge a trophic limb disorder. The place of Doppler ultrasound of the lower limbs should be assessed in the follow up of the SSc disease.

Acknowledgements.

We would like to thank the French Research Group on Systemic Sclerosis (GFRS) for the realization of this study, and Elisabeth Jouve for performing the statistical analyses.

Or Peer Review

References

1. Chu S-Y, Chen Y-J, Liu C-J, Tseng W-C, Lin M-W, Hwang C-Y, et al. Increased risk of acute myocardial infarction in systemic sclerosis: a nationwide population-based study. *Am J Med* 2013;126:982-8.
2. Ngian G-S, Sahhar J, Proudman SM, Stevens W, Wicks IP, Van Doornum S. Prevalence of coronary heart disease and cardiovascular risk factors in a national cross-sectional cohort study of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1980-3.
3. Man A, Zhu Y, Zhang Y, Dubreuil M, Rho YH, Peloquin C, et al. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1188-93.
4. Nordin A, Jensen-Urstad K, Björnådal L, Pettersson S, Larsson A, Svenungsson E. Ischemic arterial events and atherosclerosis in patients with systemic sclerosis: a population-based case-control study. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R87.
5. Au K, Singh MK, Bodukam V, Bae S, Maranian P, Ogawa R, et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2011;63:2078-90.
6. Takahashi T, Asano Y, Amiya E, Hatano M, Tamaki Z, Takata M, et al. Clinical correlation of brachial artery flow-mediated dilation in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 2014;24:106-11.
7. Rossi P, Granel B, Marziale D, Le Mée F, Francès Y. Endothelial function and hemodynamics in systemic sclerosis. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010;30:453-9.
8. Frerix M, Stegbauer J, Dragun D, Kreuter A, Weiner SM. Ulnar artery occlusion is predictive of digital ulcers in SSC: a duplex sonography study. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:735-42.
9. Dorevitch MI, Clemens LE, Webb JB. Lower limb amputation secondary to large vessel involvement in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1988;27:403-6.
10. Reidy ME, Steen V, Nicholas JJ. Lower extremity amputation in scleroderma. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:811-3.
11. Youssef P, Brama T, Englert H, Bertouch J. Limited scleroderma is associated with increased prevalence of macrovascular disease. *J Rheumatol* 1995;22:469-72.
12. Deguchi J, Shigematsu K, Ota S, Kimura H, Fukayama M, Miyata T. Surgical result of critical limb ischemia due to tibial arterial occlusion in patients with systemic scleroderma. *J Vasc Surg* 2009;49:918-23.
13. Sunderkötter C, Herrgott I, Brückner C, Moinzadeh P, Pfeiffer C, Gerss J, et al. Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *Br J Dermatol* 2009;160:835-43.
14. Bohelay G, Blaise S, Levy P, Claeys A, Baudot N, Cuny J-F, et al. Lower-limb Ulcers in Systemic Sclerosis: A Multicentre Retrospective Case-control Study. *Acta Derm Venereol* 2018;98:677-82.

Table 1. Demographic, clinical and biological data of the studied population of patients.

	SSc with lower limb amputation n=26 (%)	SSc without amputation n=26 (%)	p
Clinical features			
Age (years)	67.2 (\pm 10.9) ; 69 [48–86]	67.3 (\pm 11.2) ; 69 [48–85]	0.99
Male sex	6 (23.1%)	6 (23.1%)	1.00
BMI kg/m ²	22.6 (\pm 4.6) ; 22.9 [14.3–31.3]	25.22 (\pm 4.9) ; 24.8 [16.5–34.5]	0.055
SSc disease duration ^a (years)	15.8 (\pm 9.4) ; 15.5 [2–32]	7.4 (\pm 5.9) ; 6 [1–24]	< 0.001
Limited cutaneous subset	21 (80.8%)	22 (84.6%)	1.00
mRSS (46/52) ^b	12.3 (\pm 9.4) ; 10.5 [2–35]	6.7 (\pm 8.04) ; 4 [0–32]	0.034
Medsges severity scale ^c			
Grades 0.1 and 2	13 (50%)	21 (80.8%)	0.02
Grades 3 and 4	13 (50%)	5 (19.2%)	
Raynaud's phenomenon	26 (100%)	26 (100%)	1.00
Digital ulcers	9 (34.6%)	3 (11.5%)	0.048
History of digital ulcers	18 (69.2%)	10 (38.5%)	0.026
Pulmonary hypertension	12 (46.2%)	1 (3.8%)	< 0.001
Pulmonary fibrosis ^d	8 (30.8%)	6 (23.1%)	0.532
DLCO (%)	55.9 (\pm 13.5) ; 56 [31–91]	68.7 (\pm 15.1) ; 73 [36–93]	0.013
History of CV events	14 (53.8%)	2 (7.7%)	< 0.001
CHD	4 (15.4%)	0 (0%)	0.11
Stroke	2 (7.7%)	2 (7.7%)	1.00
PVD ^e	16 (61.5%)	0 (0%)	< 0.001
Smoker ^f	10 (38.5%)	2 (7.7%)	0.008
Number of packs year	40.2 (\pm 43) ; 30 [2–150]	17.5 (\pm 3.5) ; 17.5 [15–20]	
Hypertension	14 (53.8%)	8 (30.8%)	0.092
Hyperlipidaemia	8 (32%)	7 (26.9%)	0.691
Diabetes	3 (11.5%)	2 (7.7%)	1.00
Atrial fibrillation	2 (7.7%)	2 (7.7%)	1.00
Anti-thrombotic therapy	14 (56%)	5 (19.2%)	0.007
Statin treatment	12 (48%)	6 (23.1%)	0.065
Oral anticoagulants	6 (24%)	2 (7.7%)	0.140
Vasodilating drugs	18 (69.2%)	16 (61.5%)	0.560
Oral corticosteroids use	11 (42.3%)	3 (12%)	0.015
Immunosuppressive therapy	5 (19.2%)	3 (11.5%)	0.703
Laboratory findings			
Antinuclear antibody	26 (100%)	26 (100%)	1.00
Anti-centromere antibody	16 (61.5%)	14 (53.8%)	0.575
Anti-ScL-70 antibody	4 (15.4%)	8 (32%)	0.162
Cryoglobulinemia	3/18 tested (16.7%)	2/16 tested (12.5%)	0.732
Antiphospholipid antibodies ^g	5/19 tested (26.3%)	1/16 tested (6.3%)	0.101
Hemoglobin (g/dl)	10.9 (\pm 1.5) ; 10.6 [8–13.4]	13 (\pm 1.5) ; 13 [9.9–15.4]	< 0.001
CRP mean (mg/l)	52.3 (\pm 66.2) ; 26.3 [6.9–280]	2.8 (\pm 2.5) ; 2.4 [0–6.1]	0.02
LDL (g/l)	1.1 (\pm 0.4) ; 1 [0.4–1.8]	1.3 (\pm 0.5) ; 1.3 [0.4–2.3]	0.254

Quantitatives variables are described using mean (\pm SD) and median [IQR]

BMI : Body Mass Index ; mRSS: modified Rodnan Skin Score ; DLCO Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide ; CV : Cardiovascular ; CHD : Coronary History Disease ; PVD : Peripheral Vascular Disease ; CRP : C-Reactive Protein ; LDL : Low Density Lipoprotein.

a. Disease duration (years) since first non-Raynaud symptom

b. A patient with amputation and a diffuse cutaneous form was matched to a SSc control with a limited cutaneous disease, and could explain the difference of mRSS

c. Medsges severity score: Disease severity was measured on a scale of 0–4 according to the Medsges severity scale without peripheral vascular item. Two groups of patients were segregated based on severity state: Group 1 comprised grades 0. 1 and 2, and group 2 consisted of grades 3 and 4.

d. Pulmonary fibrosis diagnosed on a chest CT scan

e. As expected, patients with amputation had more history of PVD, but selection of controls without symptoms of lower limbs constitutes a

bias.

f. Smoker or weaned for less than 3 years

g. Group with amputation : Anticardiolipin antibodies (IgG n=1; IgM n=2) ; anti-B2GP1 antibodies (IgG n=2 ; IgM n=1) ; Lupus anticoagulant (n=1) ; Control group : anti-B2GP1 IgM antibodies (n=1)

For Peer Review

Table 2. Factors associated with a lower limb amputation by logistic regression analysis.

	Crude Odd Ratio		Multivariable logistic regression	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Digital ulcers	4.06 (0.95 – 17.29)	0.048	1.69 (0.23 – 12.34)	0.605
Pulmonary hypertension	21.43 (2.52 – 182.56)	< 0.001	55.07 (4.00 – 757.75)	0.003
Smoker	7.5 (1.448 – 38.846)	0.008	31.27 (2.23 – 437.79)	0.011
Hypertension	2.625 (0.883 – 8.166)	0.092	3.38 (0.55 – 20.62)	0.188
Oral corticosteroids use	5.378 (1.280 – 22.594)	0.015	12.29 (1.60 - 94.55)	0.016

For Peer Review

Table 3. Descriptive data of the SSc patients with lower limb amputation

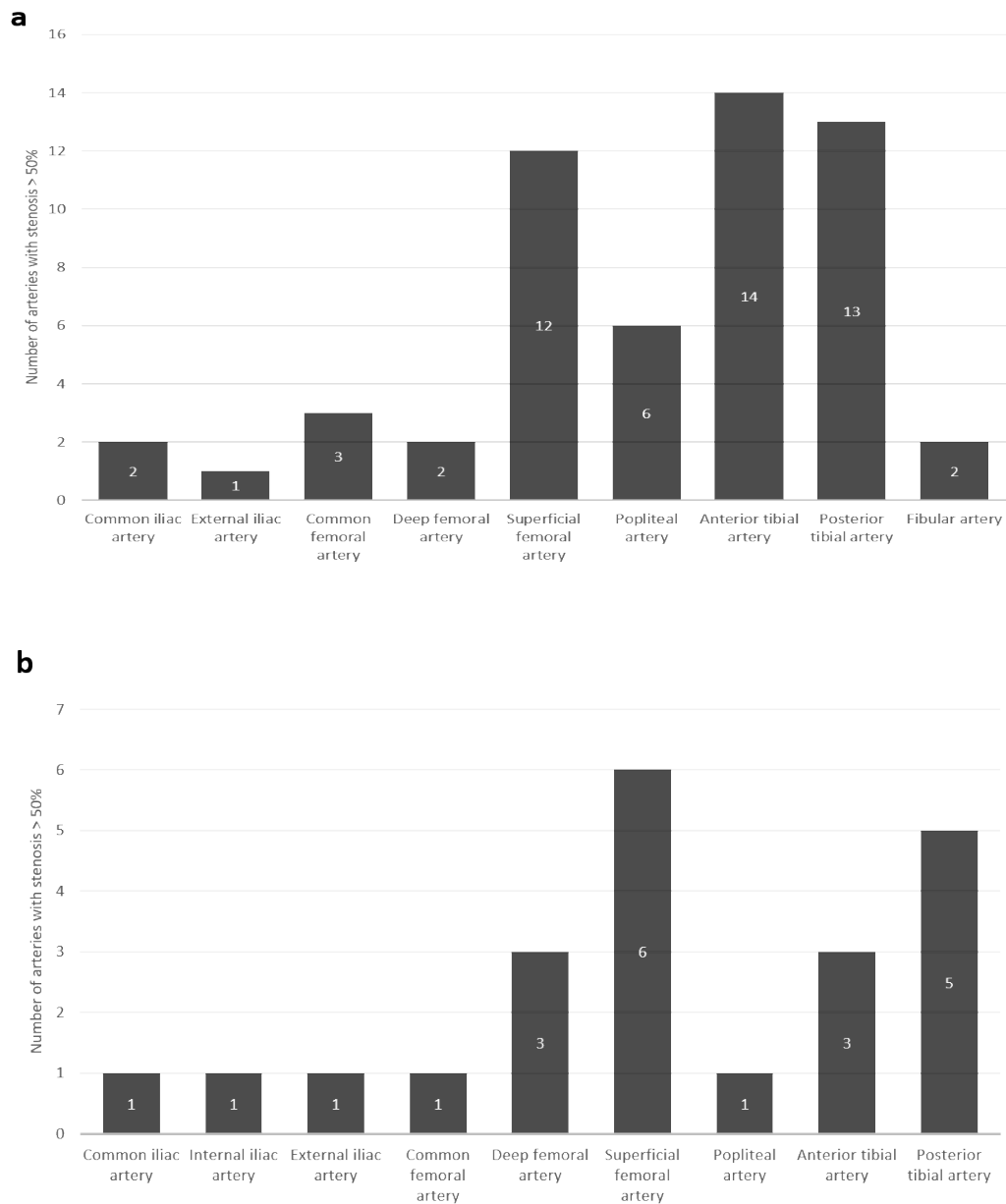
	SSc with a lower limb amputation n=26 (%)
Side of the amputation	
-Left	10/26 (38.5%)
-Right	12/26 (46.2%)
-Bilateral	4/26 (15.4%)
Topography of amputation	
-Toe	9/30 (30%)
- Metatarsophalangeal	1/30 (3.3%)
-Transmetatarsal	9/30 (30%)
-Tibial	10/30 (33.3%)
-Femoral	1/30 (3.3%)
Delay from SSc diagnosis to amputation (years)	12.8 (\pm 8.6) ; 11 [1-29]
Toe Raynaud's phenomenon	6/14 (42.9%)
Trophic disorder of the lower limb before amputation	24/25 (96%)
Amputation time since the first trophic disorder (months)	37.8 (\pm 55.7) ; 6.04 [0.5 – 203]
No anterior tibial pulse before amputation	14/19 (73.7%)
No posterior tibial pulse before amputation	14/19 (73.7%)
Ankle Brachial Index (ABI) before amputation (n=12)	0.65 (\pm 0.54) ; 0.49 [0 – 2]
Transcutaneous oxygen pressure (TcPO ₂) before amputation (mmHg) (n=12)	21.3 (\pm 11.7) ; 20 [11 - 65]
Presence of thrombophilia ^a	3/6 tested
Characteristics of stenosis in imaging	
-Arterial thickening	3/20 (15%)
-Atherosclerotic plaque	12/20 (60%)
-Vascular calcification	4/21 (19%)
-Vascular occlusion	15/20 (75%)
Treatment and evolution	
Use of Ilomedin	15/24 (62.5%)
Anti-thrombotic therapy	22/25 (88%)
Anticoagulation therapy ^b	13/25 (52%)
Statin treatment	19/25 (76%)
Endovascular surgery	12/25 (48%)
Endovascular surgery-to-amputation interval (days)	51.55 (\pm 66,9) ; 20 [0-180]
Open surgery	10/25 (40%)
Open surgery-to-amputation interval. (days)	36.11 (\pm 47,6) ; 1 [0-108]
Surgical wound healing	
-Good healing	11/26 (42.3%)
-Poor healing	5/26 (19.2%)
-Ischemia recurrence	10/26 (38.5%)
New lower limb amputation	
-Ipsilateral	10/26 (38.5%)
-Contralateral	5/26 (19.2%)
Follow-up (years)	3.12 (\pm 3.29) ; 1.75 [0.04 – 10]
Death	6/26 (23%)

Quantitative variables are described using mean (\pm SD) and median [IQR]

a. Protein C deficiency (n=1) ; Protein S deficiency (n=1) ; Heterozygous factor V Leiden mutation (n=1)

b. Anticoagulation in the acute phase : Low molecular weight heparin (LMWH) n =7 ; Vitamin K antagonist (VKA) n =6

Appendix 1. Number of arteries with stenosis > 50% on vascular imaging (Doppler ultrasound and/or CT-Scan)



a) Amputated limb: Total number of affected arterial territories = 55; No significant arterial stenosis = 4

b) Contralateral limb: Total number of affected arterial territories = 24; No significant arterial stenosis = 11

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.

Résumé

Introduction :

Bien que la Sclérodémie systémique (ScS) soit une maladie du réseau microvasculaire, certains patients présentent des complications macrovasculaires graves : coronaropathie, accident vasculaire cérébral et artériopathie oblitérante des membres inférieurs. L'occlusion de l'artère ulnaire est décrite chez les patients ScS, alors que l'atteinte macrovasculaire des membres inférieurs est beaucoup moins rapportée. Elle peut conduire à une ischémie critique avec des échecs de revascularisation et une amputation. L'objectif de ce travail était d'évaluer les caractéristiques de patients atteints de ScS souffrant d'une amputation d'un segment de membre inférieur, afin d'identifier des facteurs de risque associés.

Matériels et Méthodes :

Nous avons réalisé une étude rétrospective, cas-témoins, multicentrique au sein du GFRS, après avis favorable de la CNIL et du Comité d'Ethique. Chaque patient atteint de ScS ayant subi une amputation d'un segment d'un membre inférieur secondaire à une ischémie critique était apparié sur le sexe, l'âge (± 5 ans) et la forme cutanée à un autre patient ScS sans atteinte macrovasculaire clinique des membres inférieurs.

Résultats :

Vingt-six patients ScS avec amputation d'un segment de membre inférieur ont été inclus. L'âge moyen était de 67,2 ans ($\pm 10,9$), 20 femmes et 5 formes cutanée diffuse. Le groupe témoin comportait 26 patients ScS sans atteinte macrovasculaire. Les patients ScS avec amputation avaient une durée d'évolution de la maladie plus élevée ($15,8 \pm 9,4$ vs $7,4 \pm 5,9$ ans), plus d'UD ($p=0,048$), et plus d'antécédents d'UD ($p=0,026$) que le groupe témoin. Ils avaient également un score de Medsger plus élevé, sans tenir compte de l'item « vasculaire » ($p=0,02$), du fait d'une prévalence plus élevée de l'hypertension pulmonaire (HTP) ($p<0,001$) et d'une DLCO plus basse ($p=0,013$). Concernant les facteurs de risques cardiovasculaires (FRCV), les patients ScS avec amputation étaient plus souvent fumeurs ($p=0,08$), et avaient plus souvent un antécédent de maladie cardiovasculaire ($p<0,001$). L'utilisation de corticoïdes était plus fréquente dans le groupe des cas ($p=0,015$). Dans le modèle multivarié, l'HTP, le tabac et les corticoïdes étaient des marqueurs indépendants associés à l'amputation.

Vingt-quatre sur vingt-cinq (96%) patients ScS amputés avaient un ulcère des membres inférieurs. Le délai médian d'amputation au moment de l'apparition de l'ulcère était de 6 mois [0.5-203]. L'amputation était d'emblée bilatérale pour 4/26 patients (15,4%). Les principales artères atteintes étaient les artères fémorales superficielles (22,8%), tibiales antérieures (21,5%) et tibiales postérieures (22,8%). L'ilomédine était prescrite chez 15/24 patients (62,5%). Une chirurgie endovasculaire ou conventionnelle a été réalisée respectivement dans 12/25 (48%) et 10/25 (40%) des cas. On notait une récurrence ischémique ayant nécessité une nouvelle amputation homolatérale chez 10/26 patients (38,5%). Une amputation contralatérale a été réalisée chez 5/26 patients (19,2%) dans le suivi. Six patients sont décédés (23%), dont 2 rapidement après la chirurgie.

Conclusion :

Il s'agit de la plus grande population de patients ScS avec amputation d'un segment d'un membre inférieur et la première comportant un groupe témoin sclérodermique. L'amputation est une complication plutôt tardive de la maladie. En comparaison au groupe témoin, l'HTP, le tabac et l'utilisation de corticoïdes apparaissent comme des marqueurs indépendants associés à l'amputation. Il est important de détecter et corriger les FRCV des patients ScS, particulièrement le tabac, et de ne jamais négliger un trouble trophique du membre inférieur. La place du dépistage de la macroangiopathie par échodoppler artériel des membres inférieurs devra être évaluée dans le suivi de la ScS.

Mots clés : Sclérodémie Systémique ; Amputation ; Membres inférieurs ; Macrovasculaire