Année 2017

# Thèse

Pour le

## DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par


# Lucie JACQUET, épouse ATLAN

Née le 4 décembre 1989 à Saint Doulchard (18)


---

# Etude de la relation entre tissu osseux et atteinte micro et macro-vasculaire dans la main sclérodermique : étude Vascleros

---

Présentée et soutenue publiquement le 24 mai 2017 devant un jury composé de :

Président du Jury :
Professeur Philippe GOUPILLE, Rhumatologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :
Professeur Denis MULLEMAN, Rhumatologie, Faculté de Médecine – Tours
Professeur Laurent MACHET, Dermato-vénéréologie, Faculté de Médecine – Tours
Docteur Jérôme AVOUAC, Rhumatologie, MCU-PH, Faculté de Médecine Descartes – Paris

***Directeur de thèse : Docteur Eric LESPESSAILLES, Rhumatologie, PH - Orléans***

**UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS**
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**
**Pr. Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**
Pr. Henri MARRET

**ASSESSEURS**
Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert Lardy, Moyens – *relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

**SECRETAIRE GENERALE**
Mme Fanny BOBLETER

********

**DOYENS HONORAIRES**
Pr. Emile ARON (†) – *1962-1966*
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*
Pr. Georges DESBUQUOIS (†)- *1966-1972*
Pr. André GOUAZE - *1972-1994*
Pr. Jean-Claude ROLLAND – *1994-2004*
Pr. Dominique PERROTIN – *2004-2014*

**PROFESSEURS EMERITES**
Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER

**PROFESSEURS HONORAIRES**
P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P.BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

ALISON Daniel ..... Radiologie et imagerie médicale
ANDRES Christian ..... Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis..... Cardiologie
ANGOULVANT Théodora ..... Pharmacologie clinique
ARBEILLE Philippe..... Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel..... Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique ..... Cardiologie
BALLON Nicolas..... Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle..... Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe ..... Immunologie
BERNARD Louis ..... Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles ..... Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian ..... Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique ..... Physiologie
BRILHAULT Jean ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent..... Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck ..... Urologie
BUCHLER Matthias..... Néphrologie
CALAIS Gilles..... Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent..... Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques ..... Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain ..... Pédiatrie
COLOMBAT Philippe..... Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry ..... Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe..... Neurologie
COSNAY Pierre..... Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe..... Radiologie et imagerie médicale
COUET Charles..... Nutrition
DE TOFFOL Bertrand..... Neurologie
DEQUIN Pierre-François ..... Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe..... Anatomie
DIOT Patrice..... Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague ..... Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri ..... Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal..... Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam ..... Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan..... Réanimation
FAUCHIER Laurent..... Cardiologie
FAVARD Luc ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard ..... Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick..... Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle ..... Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique..... Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe..... Rhumatologie
GRUEL Yves ..... Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice ..... Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge ..... Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel ..... Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier ..... Urologie
HALIMI Jean-Michel ..... Thérapeutique
HANKARD Régis..... Pédiatrie
HERAULT Olivier..... Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis..... Radiologie et imagerie médicale
LABARTHE François..... Pédiatrie
LAFFON Marc ..... Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert..... Chirurgie infantile
LARIBI Saïd..... Médecine d'urgence

LARTIGUE Marie-Frédérique ..... Bactériologie-virologie
LAURE Boris ..... Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry ..... Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel ..... Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude ..... Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent ..... Dermato-vénéréologie
MAILLOT François ..... Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain ..... Pneumologie
MARRET Henri ..... Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel ..... Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent ..... Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain ..... Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa ..... Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis ..... Rhumatologie
ODENT Thierry ..... Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi ..... Chirurgie digestive
PAGES Jean-Christophe ..... Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric ..... Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique ..... Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck ..... Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean ..... Ophtalmologie
QUENTIN Roland ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis ..... Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe ..... Biologie cellulaire
ROSSET Philippe ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique ..... Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RUSCH Emmanuel ..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline ..... Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem ..... Chirurgie digestive
SALIBA Elie ..... Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SANTIAGO-RIBEIRO Maria ..... Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique ..... Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre ..... Pédiatrie
TOUTAIN Annick ..... Génétique
VAILLANT Loïc ..... Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane ..... Anatomie
VOURC'H Patrick ..... Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé ..... Immunologie

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

**PROFESSEURS ASSOCIES**

MALLET Donatien ..... Soins palliatifs
POTIER Alain ..... Médecine Générale
ROBERT Jean ..... Médecine Générale

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

BAKHOS David ..... Physiologie
BARBIER Louise ..... Chirurgie digestive
BERNARD-BRUNET Anne ..... Cardiologie
BERTRAND Philippe ..... Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication

BLANCHARD Emmanuelle ..... Biologie cellulaire
BLASCO Hélène..... Biochimie et biologie moléculaire
CAILLE Agnès ..... Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
DESOUBEAUX Guillaume ..... Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane..... Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie ..... Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe ..... Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie..... Immunologie
GUILLON Antoine..... Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie ..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille ..... Immunologie
HOURIOUX Christophe..... Biologie cellulaire
IVANES Fabrice ..... Physiologie
LE GUELLEC Chantal..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine..... Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric..... Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme ..... Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent..... Physiologie
SAMIMI Mahtab..... Dermatologie-vénéréologie
TERNANT David ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess ..... Neurochirurgie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia ..... Neurosciences
DIBAO-DINA Clarisse..... Médecine Générale
LEMOINE Maël..... Philosophie
MONJAUZE Cécile……Sciences du langage - orthophonie

PATIENT Romuald…… Biologie cellulaire

RENOUX-JACQUET Cécile ..... Médecine Générale

**CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

BOUAKAZ Ayache ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves ..... Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe ..... Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice ..... Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric ..... Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain..... Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric..... Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William..... Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

**CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire ..... Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie ..... Praticien Hospitalier
MONDON Karl ..... Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle ..... Orthophoniste

***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

LALA Emmanuelle ..... Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel ..... Praticien Hospitalier

***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice ..... Praticien Hospitalier

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

# REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Philippe Goupille, merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour la formation et l'encadrement de qualité que j'ai reçus dans votre service durant mon internat. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Denis Mulleman, merci pour votre enseignement de la Rhumatologie. Je vous remercie d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans ce jury de thèse.

A Monsieur le Professeur Laurent Machet, merci d'avoir accepté de juger ce travail, et merci pour l'intérêt que vous y avez porté.

A Monsieur le Docteur Jérôme Avouac, merci d'avoir fait le déplacement et de me faire l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur Eric Lespessailles, merci de m'avoir permis de travailler sur ce projet et merci pour votre disponibilité et votre gentillesse. Travailler avec vous aura été pour moi très enrichissant.

A Madame le Docteur Delphine Chu Miow Lin, merci pour ton aide, ta relecture et tes recommandations concernant cette thèse, et merci pour ta joie de vivre quotidienne.

A Monsieur le Dr Antoine Valery, merci pour votre analyse statistique et vos conseils avisés.

A Madame le Dr Carole Bazzi, merci d'avoir accepté de participer à cette étude en réalisant les examens laser doppler des patientes.

A Monsieur le Dr François Rollin, merci pour la réalisation des capillaroscopies et merci pour vos précieux conseils.

A Guillaume, mon mari, merci de tout cœur pour ton soutien sans faille, merci d'avoir toujours trouvé les mots justes dans mes moments de doute et de m'avoir apporté le réconfort dont j'avais besoin, merci pour le bonheur que tu m'apportes chaque jour, merci pour ton amour.

A mes parents, merci pour votre soutien tout au long de mes études de médecine qui n'auraient pas été les mêmes sans votre aide et vos encouragements, c'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui. Merci pour votre amour.

A ma sœur Marianne, merci pour cette complicité qui nous unit. Merci pour ton regard d'instit ayant permis d'éliminer certaines fautes d'orthographes !

A ma belle-famille, Claude, Catherine et « les grumeaux », Maxime et Clément, merci pour l'accueil chaleureux au sein de votre famille.

A Papy, qui regardera ma soutenance de thèse d'un peu plus haut.

A mes autres grands-parents, qui m'ont toujours encouragée pendant ces études, merci pour votre affection.

A Laura, merci pour ton amitié, je ne compte pas les fous-rires qu'on a eus ensemble, et il y en aura bien d'autres !

A mes 3 biches, Anne-so, Mathilde et Const, merci pour votre amitié sans limite depuis toutes ces années.

A mes amis de fac, Clément, Augustin, Elise, Pierre-Antoine, Pauline, Noémie, Baptiste, Manu, Camille, Amélie, Harold et François, ainsi que leurs moitiés, merci pour tous ces moments inoubliables passés ensemble (…et c'est pas fini !)

A tous les copains de pharma et d'ailleurs, Jérémy, Maya, Chakir, Radia, Mehdi, Alison et Charlie, merci pour toutes ces soirées passées ensemble, toujours si bien organisées, ou pas.

A mes co-internes, membres officiels de la Rhumateam, Marinette, Faustinou, Fifi, Elsa, Fredounet et Guillaume, merci d'être des co-internes aussi cool, l'ambiance dans tous mes stages aura été au top à vos côtés ! *#LaRhumatoCestRigolo*

A mes internistes préférées, pièces rapportées de la Rhumateam, Pistache et Sosso, merci pour tous ces bons moments passés à l'internat d'Orléans « La Cesour », et pour tous ceux sur Tours, passés et à venir.

A Céline et Clara, merci pour votre sympathie et vos conseils.

A mes chefs de Rhumato de Tours, Isabelle, Saloua, Julien, Sarah et Fred, merci pour tout ce que vous m'avez enseigné, merci pour votre bonne humeur et votre disponibilité (et merci pour les multiples cafés au Relai H lors de notre petite pause-café quotidienne !)

A mes chefs de Rhumato d'Orléans, Carine, Virginie, Piera, Saliha, Anne-Laurence, Nada, Emilie Ducourau, Emilie Ricard et Stéphanie, merci pour cette année passée ensemble, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

A Mathilde Marot, merci pour tes précieux conseils lors du démarrage de cette thèse, j'ai été ravie de poursuivre ton travail.

A toutes les infirmières, aides-soignantes et secrétaires des services de Rhumatologie de Tours et d'Orléans.

Aux patientes.

# RESUME

**Introduction :** Les patientes sclérodermiques présentent des perturbations vasculaires et un risque accru d'ostéoporose. L'objectif principal était de mettre en évidence un lien entre l'altération de la structure osseuse, mesurée par scanner périphérique quantitatif à haute résolution (HR-pQCT), et les anomalies macro-vasculaires, objectivées par la mesure d'index de pression systolique (IPS) digito-brachial, au niveau de la main sclérodermique. Les critères secondaires étaient la recherche d'une association entre paramètres osseux et paramètres micro-vasculaires.

**Méthodes** : Nous avons réalisé une étude transversale monocentrique chez des patientes sclérodermiques. L'atteinte macrovasculaire était évaluée par l'IPS digito-brachial mesuré par laser doppler aux IIème et IVème doigts, considéré comme pathologique si ≤ 0,7. L'atteinte microvasculaire était analysée par le score de Cutolo sur vidéocapillaroscopie péri-unguéale, considéré sévère si stade ≥ II, et par le score d'atteinte artérielle périphérique extrait du score de Medsger. Les densités minérales osseuses volumétriques (DMOv) ainsi que les paramètres de microarchitecture osseuse étaient mesurés par HR-pQCT à l'extrémité distale du radius.

**Résultats** : 33 patientes sclérodermiques ont été inclues. En analyse univariée, la diminution de la DMOv corticale était associée de façon significative à un IPS digito-brachial ≤ 0,7 au IIème doigt (p=0.004), à un IPS digito-brachial ≤ 0,7 au IVème doigt (p=0.002), ainsi qu'à un stade de Cutolo ≥ II (p=0.008). En analyse multivariée, les valeurs basses de DMOv corticale étaient associées à un IPS digito-brachial ≤ 0,7 au IVème doigt, à l'âge et à un stade de Cutolo ≥ II ($R^2$ ajusté=0.58; p=<0.001). Les valeurs basses de l'épaisseur corticale étaient associées à un IPS digito-brachial ≤ 0,7 au IVème doigt, un stade de Cutolo ≥ II et l'âge ($R^2$ ajusté=0.49; p=<0.001). Les valeurs basses de l'épaisseur des travées étaient associées à un IPS digito-brachial ≤ 0,7 au IVème doigt ($R^2$ ajusté=0.29; p=0.001).

**Conclusion** : Notre étude a mis en évidence un lien entre les anomalies vasculaires et les altérations du tissu osseux mesurées à la main chez des patientes sclérodermiques.



**Mots clés** : sclérodermie systémique – High-Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography – microarchitecture osseuse – vasculopathie – vidéocapillaroscopie – index de pression systolique digito-brachial

# ABSTRACT

## Association between bone density and microarchitecture and micro and macrovascular impairments at the hand in systemic sclerosis

**Introduction :** In systemic sclerosis (SSc), patients have a vascular involvement and an increased risk of osteoporosis. The main objective was to search a link between bone structure involvement, measured by High-Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography (HR-pQCT), and macro-vascular disease, analyzed by digito-brachial pressure index (DBI) at the sclerodermic hand. The secondary outcomes were the research of an association between bone parameters and micro-vascular parameters.

**Methods :** We performed a monocentric cross-sectional study in SSc female patients. Macrovascular assessment was realized by DBI at the 2nd and 4th finger measured on doppler laser, considered pathological if DBI ≤ 0.7. Microvascular involvement was analyzed by Cutolo score on nailfold videocapillaroscopy, considered severe if pattern ≥ II, and by the score of peripheral arterial disease extracted from the Medsger score. Volumetric bone mineral density (vBMD) and bone microarchitecture were measured by HR-pQCT at the distal radius.

**Results :** 33 SSc patients were included. In univariate analysis, low values of cortical vBMD were significantly associated with a DBI ≤ 0,7 at the second finger (p = 0.004), a DBI ≤ 0,7 in the fourth finger (p = 0.002) and a Cutolo pattern ≥ II (p = 0.008). In multivariate analysis, low cortical vBMD was associated with a DBI ≤ 0,7 at the 4th finger, the age and a score of Cutolo pattern ≥ II (adjusted $R^2$=0.58; p=<0.001). Low cortical thickness was associated with a DBI ≤ 0,7 at the fourth finger, Cutolo pattern ≥ II and age (adjusted $R^2$ = 0.49, p=<0.001). Low trabecular thickness was associated with a DBI ≤ 0,7 at the fourth finger (adjusted $R^2$ = 0.29, p = 0.001).

**Conclusion :** Our study showed a link between vascular disease and bone tissue involvement at the hand in women with SSc.



**Keys words :** systemic sclerosis – High-Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography – bone microarchitecture – vasculopathy – nailfold videocapillaroscopy – digito-brachial pressure index

# ABRÉVIATIONS

American College of Rheumatology (ACR)

Comité de Protection des Personnes (CPP)

Densité minérale osseuse volumétrique (DMO)

Densité minérale osseuse volumétrique (DMOv)

Dual energy X-ray Absorpiometry : Absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA)

Ecart-type (ET)

Index de pression systolique (IPS)

Indice de masse corporelle (IMC)

Protéine C réactive (CRP)

Scanner périphérique quantitatif à haute résolution : High-Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography (HR-pQCT)

Sclérodermie systémique (ScS)

Systemic sclerosis Health Assessment Questionnaire (S-HAQ)

Vitesse de sédimentation (VS)

# Table des matières

**Introduction** ..... **16**

**Méthodes** ..... **19**

*1. Population étudiée* ..... *19*

*2. Critères clinico-biologiques* ..... *20*

2.1. Caractéristiques de la ScS ..... 20

2.2. Sévérité de la ScS ..... 20

2.3. Facteurs de risque cardio-vasculaires et facteurs de risque d'ostéoporose ..... 21

2.4. Explorations biologiques ..... 21

*3. Evaluation de l'atteinte vasculaire* ..... *21*

3.1. Evaluation clinique de l'atteinte vasculaire périphérique par le score de Medsger 21

3.2. Evaluation micro-vasculaire par capillaroscopie péri-unguéale ..... 22

3.3. Evaluation macro-vasculaire par échographie laser doppler artériel des membres supérieurs ..... 23

*4. Evaluation de l'atteinte osseuse et articulaire* ..... *24*

4.1. Radiographies des mains et poignets ..... 24

4.2. HR-pQCT : scanner périphérique quantitatif à haute résolution ..... 25

*5. Aspects réglementaires* ..... *27*

*6. Analyse statistique* ..... *27*

6.1. Analyse des relations entre tissu osseux et marqueurs d'atteinte vasculaire ..... 27

6.1.1. Variables ..... 27

6.1.2. Analyse univariée ..... 28

6.1.2.1. Analyse univariée entre les variables quantitatives continues mesurées par HR-pQCT et les paramètres vasculaires ..... 28

6.1.2.2. Analyse univariée entre les variables binaires mesurées sur les radiographies et les paramètres vasculaires ..... 28

6.1.2.3. Analyse univariée entre les facteurs de risque cardio-vasculaires et les paramètres vasculaires ..... 28

6.1.3. Analyse multivariée ..... 29

6.2. Etude comparative du pourcentage d'arthrose digitale chez les patientes et les témoins ..... 29

**Résultats** ..... **30**

*1. Analyse descriptive* ..... *30*

1.1. Population étudiée ..... 30

1.2. Evaluation de l'atteinte vasculaire ..... 32

1.2.1. Score de Medsger ..... 32

1.2.2. Capillaroscopie péri-unguéale ..... 32

1.2.3. Echographie laser doppler artériel des membres supérieurs ..... 32

1.3. Evaluation de l'atteinte osseuse ..... 34

1.3.1. Radiographies des mains et poignets ..... 34

1.3.2. HR-pQCT ..... 35

*2. Analyse des relations entre tissu osseux et sévérité de l'atteinte vasculaire* ..... *36*

2.1. Analyse univariée ..... 36

2.1.1. Relations entre les paramètres osseux mesurés par HR-pQCT au radius et les variables d'atteinte vasculaire ..... 36
2.1.2. Relations entre les lésions osseuses radiographiques et les paramètres vasculaires 39
2.1.3. Relation entre les facteurs de risque cardio-vasculaires et les paramètres vasculaires ..... 40
2.2. Analyse multivariée..... 40
*3. Analyse comparative de la fréquence de l'arthrose entre les patientes et les témoins 41*

**Discussion..... 42**

**Conclusion..... 47**

**Bibliographie..... 48**

**Annexes ..... 53**

# INTRODUCTION

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie du tissu conjonctif, faisant partie du groupe des connectivites. Elle est caractérisée par des perturbations immunologiques, une micro angiopathie et une fibrose tissulaire et vasculaire progressive, pouvant entrainer la défaillance d'organes vitaux [1]. C'est une maladie rare, touchant préférentiellement les femmes (3 à 7 femmes pour 1 homme), généralement entre 40 et 60 ans [2]. La ScS est la connectivite la plus grave, avec une mortalité élevée [3]. En effet, la maladie peut toucher la peau (sclérose) mais peut aussi engager le pronostic vital dans les formes avec atteintes viscérales telles que l'atteinte rénale (crise rénale aigue) ou cardio-pulmonaire (pneumopathie infiltrante diffuse, hypertension artérielle pulmonaire).

La ScS, influencée par des facteurs environnementaux et par un terrain génétique prédisposé, a une physiopathologie encore mal comprise. Elle est caractérisée par un déséquilibre du système immunitaire avec une hyperactivité immunologique et une auto-immunité, par un dysfonctionnement des fibroblastes produisant de façon incontrôlée de la matrice extra-cellulaire aboutissant à la fibrose, et par des anomalies vasculaires [1].

La physiopathologie de la ScS, bien que largement méconnue, comporte principalement des perturbations vasculaires qui pourraient déclencher et conduire au processus fibrosant [4]. Ces anomalies vasculaires sont définies par un dysfonctionnement de l'endothélium, avec notamment un déséquilibre entre les facteurs hémostatiques et fibrinolytiques, ainsi qu'une apoptose des cellules endothéliales [5]. L'incapacité de contrôler l'inflammation et de réparer les lésions vasculaires conduit à un recrutement de cellules inflammatoires dans les zones péri-vasculaires et à un remodelage permanent du tissu conjonctif, entrainant progressivement une fibrose [5]. Celle-ci a pour conséquence une oblitération de la lumière vasculaire induisant l'ischémie [6,7].

L'atteinte vasculaire est le facteur pronostique principal de la ScS, car l'extension et la sévérité des lésions vasculaires influencent l'évolution de la maladie [8]. Le phénomène de Raynaud survient chez 90 à 95% des patients. Il est souvent le 1$^{er}$ symptôme de la ScS, et donc le principal signe d'appel pour diagnostiquer les formes précoces [1]. C'est un signe d'atteinte microvasculaire de la maladie, de même que les ulcères digitaux. Ces derniers sont une complication fréquente de la ScS car 35 à 50% des patients feront un ulcère digital au cours de leur maladie [2]. Les ulcères digitaux sont également une complication précoce car 70% des ulcères surviennent dans les cinq premières années d'évolution de la ScS [9]. Concernant

l’atteinte macrovasculaire, l’altération des artères de moyens calibres des mains est connue depuis longtemps. En effet, l’étude artériographique de Dabich montrait une sténose ou une occlusion des artères ulnaires chez 16 sur 31 patients sclérodermiques, responsable des troubles trophiques digitaux et du phénomène de Raynaud [10]. Si les données anciennes reposent sur l’artériographie, la mise en évidence de ces atteintes est aujourd’hui possible avec des moyens non invasifs : échographie laser doppler ou angio-IRM [11].

Outre les symptômes vasculaires, les manifestations musculo-squelettiques de la ScS sont fréquentes, principalement à type d'arthralgies [12]. Il existe aussi un risque accru de déminéralisation osseuse et de fractures ostéoporotiques [13–17]. Néanmoins, il n’existe pas actuellement de recommandations concernant le dépistage systématique de l’ostéoporose dans la ScS. L’absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) est la technique de référence pour mesurer la densité minérale osseuse (DMO). Cependant un nouvel appareil, le scanner périphérique haute résolution (HR-pQCT), permet de mesurer des altérations osseuses microarchitecturales non mises en évidence par la mesure de DMO par DXA [18]. Une étude cas-témoin a récemment mis en évidence une augmentation de la prévalence d’ostéoporose et d’ostéopénie chez les patientes atteintes de ScS, ainsi qu’une altération de la microarchitecture osseuse sur l’os trabéculaire évaluée par HR-pQCT [18]. Dans ce dernier travail, une relation significative entre la présence d’anticorps anti-centromères et l’altération du tissu osseux mesurée par HR-pQCT était également mise en évidence [18].

L'acro-ostéolyse, résorption osseuse de la phalange distale (retrouvée chez 20 à 25% des patients), serait liée à un mécanisme ischémique, comme le suggère une étude transversale qui montre une association entre ulcères digitaux et acro-ostéolyse radiographique [19]. Les ulcères digitaux seraient prédictifs de l'apparition et de l'aggravation radiographique des lésions d'acro-ostéolyse ainsi que des lésions de calcinose [20]. La calcinose sous-cutanée, présente chez 20 à 25% des patients, correspond à des dépôts d'apatite dans les tissus mous. Son mécanisme ne semble pas lié à un trouble du métabolisme phosphocalcique, mais plutôt à une origine vasculaire. En effet, une étude effectuée chez 155 patients a montré que la calcinose et l’acro-ostéolyse étaient indépendamment associées à un stade tardif du score de Cutolo, correspondant à l’atteinte micro-vasculaire capillaroscopique la plus sévère [21]. Cette étude montre également une réduction significative du nombre moyen de capillaires chez les patients présentant une calcinose sous-cutanée ou une acro-ostéolyse [21]. Une autre étude récente a mis en évidence une association significative entre calcinose et ulcères digitaux dans la ScS [22]. Ces observations renforcent l’hypothèse selon laquelle un flux sanguin altéré pourrait influencer la résorption osseuse, comme cela a été suggéré

précédemment [23]. L'ensemble de ces résultats suggère un lien entre l'atteinte vasculaire digitale et l'atteinte osseuse, ce qui nous amène à faire l'hypothèse d'une relation entre les altérations vasculaires et les altérations osseuses microarchitecturales ostéoporotiques, plus fréquemment observées chez les patientes sclérodermiques.

L'athérosclérose et la densité minérale osseuse pourrait être fortement associées [24]. Une étude cas-témoins chez des hommes a montré que la baisse de densité minérale osseuse au niveau de l'extrémité supérieure du fémur serait significativement associée à la présence d'une artériopathie des membres inférieurs, objectivée par l'index de pression systolique (IPS) tibio-brachial [25]. Compte tenu de ces constations et étant donné que les patientes sclérodermiques ont un risque augmenté d'ostéoporose et d'atteinte vasculaire périphérique, nous avons cherché à mettre en évidence une association entre ces deux entités dans la ScS.

En effet, plusieurs études suggèrent une association entre altérations vasculaires et altérations de la structure osseuse dans la ScS. Une corrélation a été identifiée entre l'antécédent ou la présence actuelle d'ulcères digitaux pulpaires, signe d'atteinte microvasculaire, et l'altération de la structure osseuse chez les patientes sclérodermiques [18]. De plus, une autre étude récente laisse supposer un lien entre la présence d'un faible taux sérique de 25-OH vitamine D et l'atteinte sévère à la capillaroscopie chez des patientes sclérodermiques [26]. Un taux faible en 25-OH vitamine D est connu comme facteur de risque d'ostéoporose [27], ce résultat nous amène donc à penser qu'une baisse de la densité osseuse pourrait être en lien avec les altérations vasculaires dans la ScS. Aucune étude à notre connaissance n'a recherché ce lien chez les patientes sclérodermiques.

L'objectif principal de notre étude était de mettre en évidence une relation entre l'altération de la structure osseuse, mesurée par HR-pQCT, et les anomalies macro-vasculaires, objectivées par la mesure d'IPS digito-brachial, au niveau de la main chez des patientes sclérodermiques. Les critères secondaires étaient la recherche d'une association entre les paramètres osseux et l'atteinte micro- et macro-vasculaire, mesurée par le score capillaroscopique de Cutolo et le score de Medsger.

# METHODES

## 1. Population étudiée

Nous avons réalisé une étude monocentrique transversale en incluant de façon consécutive des patientes atteintes de ScS d'avril 2012 à février 2013. Les patientes étaient hospitalisées ou vues en consultation dans les services de Rhumatologie et de Dermatologie du Centre Hospitalier Régional d'Orléans. Le diagnostic de ScS était basé sur les critères de l'American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) de 2013 et/ou les critères de Leroy et Medsger de 2001 [28,29]. La classification en forme cutanée limitée ou diffuse était réalisée grâce aux critères de Leroy et Medsger. Les critères d'exclusion étaient : l'âge inférieur à 18 ans, la grossesse ou l'allaitement, et l'absence de compréhension de la langue française ne permettant pas de recueillir le consentement éclairé.

Chaque patiente a été appariée à une témoin, sélectionnée à partir d'une base de données de l'Institut de Prévention et de Recherche de l'Ostéoporose (IPROS) du Centre Hospitalier Régional d'Orléans. L'appariement était fait sur l'âge, l'indice de masse corporel et la durée de la ménopause. Le recrutement de ces 33 femmes saines, fait de 2007 à 2010, était basé sur le volontariat, faisant suite à une demande auprès des mutuelles de santé de la région, pour participer à des études dans le but d'établir des références de normalité de paramètres de texture osseuse sur des radiographies osseuses. Les critères d'exclusion des témoins correspondaient aux facteurs susceptibles d'entraîner une déminéralisation osseuse : une hyperthyroïdie évolutive non traitée, un hypercorticisme, une hyperparathyroïdie primitive, une maladie chronique telle qu'une insuffisance rénale, une insuffisance respiratoire chronique ou un rhumatisme inflammatoire pourvoyeur d'ostéoporose, une corticothérapie systémique prescrite pour une durée d'au moins 3 mois consécutifs à une dose supérieure à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, ou un traitement anti-ostéoporotique.

2. Critères clinico-biologiques

2.1. Caractéristiques de la ScS

Les caractéristiques suivantes de la maladie ont été renseignées chez les patientes : la durée d'évolution de la maladie (définie comme la période entre le premier symptôme de la maladie, hors phénomène de Raynaud, et la date d'inclusion), les atteintes d'organes, le sous-type de la ScS (diffuse ou limitée) selon Leroy et Medsger, le handicap fonctionnel global évalué par le Systemic sclerosis Health Assessment Questionnaire (S-HAQ), les traitements tels que les traitements de fond des rhumatismes inflammatoires, les anti-paludéens de synthèse, les antécédents de cures d'lloprost et le Cyclophosphamide.

2.2. Sévérité de la ScS

Les atteintes organiques ont été caractérisées de la façon suivante :

-l'atteinte cutanée était estimée par le score de Rodnan modifié [30], cotant la possibilité de plisser la peau sur 17 régions du corps, dont les mains, pour évaluer la sclérose cutanée en grade 0 (absence de sclérose), grade 1 (sclérose minime), grade 2 (sclérose modérée) et grade 3 (sclérose sévère adhérente au plan profond), avec un score maximal de 51 (**Annexe 1**).

-l'atteinte articulaire était identifiée par les antécédents ou la présence d'arthralgies et/ou d'arthrites.

-l'atteinte gastro-intestinale était évaluée par la présence d'une dysphagie, d'un reflux gastro-œsophagien, d'un syndrome de malabsorption et/ou d'une atteinte œsophagienne à la manométrie.

-l'atteinte pulmonaire était définie par la présence d'anomalies sur les Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR), telles que la mesure de la Diffusion Liminaire du monoxyde de carbone (DLCO) inférieure à 75%, ou l'appréciation d'un syndrome restrictif par une mesure de Capacité Pulmonaire Totale (CPT) inférieure à 80%, et/ou la présence de lésions en faveur d'une pneumopathie interstitielle diffuse visibles sur la radiographie pulmonaire et/ou le scanner thoracique.

-l'atteinte cardiaque était évaluée par la présence à l'échographie cardiaque trans-thoracique d'une suspicion d'hypertension artérielle pulmonaire, définie par une pression artérielle pulmonaire systolique supérieure ou égale à 30mmHg.

-l’atteinte rénale était caractérisée par l’antécédent de crise rénale sclérodermique et le taux de créatinine plasmatique.

2.3. Facteurs de risque cardio-vasculaires et facteurs de risque d’ostéoporose

Les facteurs de risque cardio-vasculaires et ostéoporotiques suivants ont été recueillis chez les patientes : âge, sexe, poids, taille, antécédents de diabète, d'hypertension artérielle et/ou de dyslipidémie, consommation tabagique et alcoolique, durée de la ménopause, antécédents personnels de fracture à bas niveau d’énergie, antécédents familiaux de fracture de l’extrémité supérieure du fémur, prise actuelle d’inhibiteurs de la pompe à protons, consommation de corticoïdes actuelle ou sevrée depuis moins d’un an et la dose, supplémentation en vitamine D et/ou Calcium en cours, ainsi que la prise d'un traitement anti-ostéoporotique et sa durée. Chez les témoins, seuls les facteurs de risque d’ostéoporose étaient recueillis.

2.4. Explorations biologiques

Les dosages sanguins suivants étaient effectués chez toutes les patientes : numération formule sanguine, ionogramme sanguin, créatininémie et urémie, protéine C réactive (CRP) et vitesse de sédimentation (VS), bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines et gamma GT), bilan lipidique (cholestérol total, LDL, HDL cholestérol et triglycérides), albuminémie, parathormone, 25-hydroxy-vitamine D. La carence en vitamine D était définie par un taux de 25-hydroxy-vitamine D inférieur à 10 ng/ml, et l’insuffisance en vitamine D par un taux compris entre 10 et 30 ng/ml. Les données immunologiques, dont la présence d’anticorps spécifiques de la ScS, ont été recueillies de façon rétrospective : facteurs anti-nucléaires, anticorps anti-centromères, anticorps anti-topo isomérase (anti-Scl70) et anticorps anti-ARN polymérase III.

3. Evaluation de l’atteinte vasculaire

Les explorations vasculaires n’ont été réalisées que chez les patientes.

3.1. Evaluation clinique de l’atteinte vasculaire périphérique par le score de Medsger

L'atteinte vasculaire périphérique était étudiée avec les critères d'atteinte vasculaire extraits du score de sévérité de ScS de Medsger 2003 [31]. Ce score classifie la sévérité de la maladie en définissant l’atteinte de chaque organe comme normale (0), faible (1), modérée (2), sévère (3) ou à un stade terminal (4) (**Annexe 2**). Pour classifier l’atteinte vasculaire périphérique, ce score définit le stade normal par l’absence de syndrome de Raynaud ou un syndrome de Raynaud ne nécessitant pas de traitement (0), le stade faible par un syndrome de Raynaud nécessitant des vasodilatateurs (1), le stade modéré par la présence de cicatrices digitales

pulpaires (2), le stade sévère par la présence d'ulcérations digitales ponctuelles (3) et le stade terminal par la gangrène digitale (4). Un questionnaire portant sur les antécédents d'ulcères digitaux et leur survenue lors de l'hiver précédent était rempli par les patientes (**Annexe 3**). Des photographies des mains étaient réalisées. L'atteinte vasculaire périphérique était considérée non sévère pour un score de Medsger de 0 à 1 et sévère pour un score de 2 à 4, comme dans l'étude de Yalcinkaya [32].

### 3.2. Evaluation micro-vasculaire par capillaroscopie péri-unguéale

Dans notre étude, la capillaroscopie était réalisée chez toutes les patientes le jour de l'inclusion, à l'aide d'un vidéo-capillaroscope numérique haute définition avec sonde optique équipée d'une lentille de contact de grossissement x100, couplé à un logiciel informatique d'analyse d'image (*CapXview HD, Xport technologies, Craponne, France*). Elle était effectuée par un médecin expérimenté, sur les zones péri-unguéales des 4 derniers doigts de chaque main.

Les résultats de capillaroscopie étaient classés grâce au score de Cutolo selon 4 stades d'évolution [33]:

-0 « normal » : distribution régulière des capillaires sans perte capillaire, morphologie sans changements spécifiques ou aspécifiques.

-I « précoce » : quelques mégacapillaires et peu d'hémorragies, distribution capillaire relativement bien conservé et aucune perte évidente de capillaires.

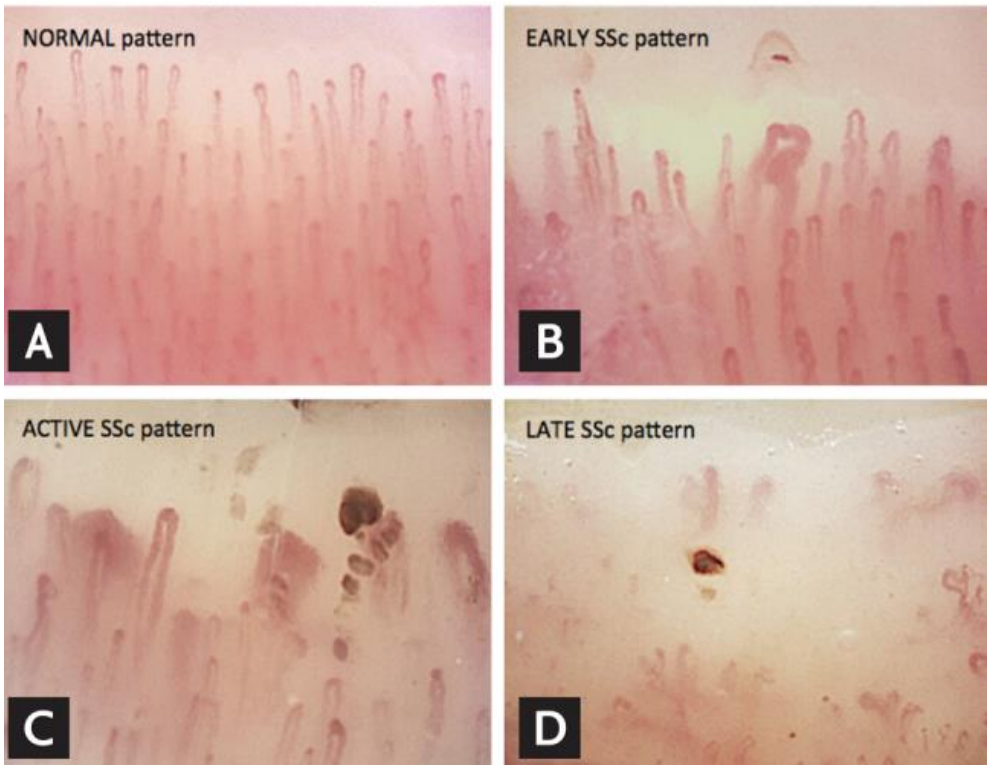
-II « actif » ou « intermédiaire » : nombreux mégacapillaires, microhémorragies capillaires fréquentes, perte modérée de capillaires, début de désorganisation architecturale et peu ou pas de capillaires ramifiés.

-III « tardif » : densité capillaire très diminuée avec présence de plages avasculaires, peu ou pas de mégacapillaires et d'hémorragies, désorganisation architecturale complète avec néo-angiogenèse (nombreux capillaires ramifiés).

Dans l'analyse statistique, les patientes étaient regroupées en fonction de leur stade de capillaroscopie comme atteinte non sévère (0-I) ou sévère (II-III).

Les 4 stades capillaroscopiques sont représentés sur l'**Image 1.**

**Image 1 :** Photographies des 4 stades de Cutolo par vidéocapillaroscopie péri-unguéale.
A : stade normal ; B : stade précoce ; C : stade actif ; D : stade tardif.




3.3. Evaluation macro-vasculaire par échographie laser doppler artériel des membres supérieurs

La macro-angiopathie aux membres supérieurs a été étudiée par un laser doppler des membres supérieurs d'une longueur d'onde de 780 nanomètres intégrant un module de pression (*PeriFlux 5000, PERIMED, Stockholm, Suède*). Cet examen était réalisé le jour de l'inclusion des patientes.

La pression digitale était mesurée au laser doppler du côté non dominant, au niveau du IIème et du IVème doigt pour explorer le versant radial et ulnaire. Un capteur laser était placé sur la pulpe du doigt pour recueillir le flux pulpaire et une manchette digitale placée à la base du doigt pour mesurer la pression systolique digitale. La manchette digitale était gonflée, puis dégonflée progressivement jusqu'à obtenir la réapparition du flux pulpaire, correspondant à la valeur de pression systolique digitale.

La pression systolique brachiale, mesurée au niveau de l'artère brachiale homolatérale par un brassard avec manomètre, permettait de calculer l'index de pression systolique (IPS) digito-brachial des IIème et IVème doigts (rapport de la pression digitale sur la pression humérale). Un IPS digito-brachial inférieur ou égal à 0,7 était considéré comme signe d'atteinte artérielle périphérique.

Les mesures par laser doppler étaient précédées par l'étude échographique doppler de la perméabilité des artères radiales et ulnaires, et de la fonctionnalité des arcades palmaires.

4. Evaluation de l'atteinte osseuse et articulaire

4.1. Radiographies des mains et poignets

Des radiographies de face des mains et poignets étaient réalisées chez les patientes et les témoins lors de l'inclusion grâce à un appareil de radiographie numérique, le BMA (*D3A Medical Systems, Orléans, France*). La lecture des images était réalisée par deux observateurs indépendants, en aveugle du diagnostic ; les différences entre les deux lectures étaient résolues par adjudication avec un 3ème opérateur.

Pour faire l'analyse descriptive des radiographies, nous avons utilisé le score d'Avouac [19,20]. Ainsi, les paramètres étudiés sur les radiographies étaient : l'atteinte articulaire comprenant les érosions (prédéfinies comme une interruption de la corticale), les pincements (prédéfinis comme un rétrécissement local ou diffus de l'articulation) et les arthrites (définies comme pincement et érosion sur la même articulation) ; l'atteinte osseuse incluant la résorption de la styloïde ulnaire et l'acro-ostéolyse (définie comme la résorption osseuse d'au moins une phalange distale) ; l'atteinte des tissus mous incluant le flessum (défini comme une incapacité à réaliser une extension complète d'une articulation) et la calcinose (définie comme la présence d'au moins une calcification des tissus mous sur les radiographies). En cas de flessum, les articulations interphalangiennes proximale et distale n'étaient pas prises en compte pour l'évaluation du pincement et de l'érosion articulaire sur le doigt concerné.

Nous avons recueilli la présence d'arthrose digitale chez les patientes et les témoins pour effectuer une comparaison entre ces deux populations. La définition radiographique de l'arthrose digitale de l'EULAR comporte des pincements articulaires, des ostéophytes, une sclérose de l'os sous-chondral et/ou un kyste sous-chondral, touchant préférentiellement les articulations trapézo-métacarpienne, scapho-trapézienne, interphalangienne distale, interphalangienne proximale, II$^{ème}$ et III$^{ème}$ métacarpophalangienne [34]. L'arthrose digitale érosive est caractérisée par une érosion sous-chondrale/centrale des articulations interphalangiennes proximales et distales, comprenant une destruction corticale et des altérations compensatrices qui peuvent inclure une ankylose, ainsi qu'un collapsus du plateau osseux sous-chondral, prenant un aspect en « aile de mouette » ou « dent de scie » [34,35].

4.2. HR-pQCT : scanner périphérique quantitatif à haute résolution

La densité minérale osseuse et la microarchitecture osseuse ont été mesurées par le HR-pQCT, scanner périphérique quantitatif à haute résolution (*Xtrem CT, Scanco medical AG, Brüttisellen, Switzerland*) réalisé chez les patientes au niveau de l'extrémité distale du radius du côté non dominant. L'avant-bras était maintenu, avec la paume de main vers le bas, par une gouttière en fibre de carbone rembourrée pour immobiliser au maximum le membre et réduire les artéfacts de mouvements (**Image 2**).

**Image 2 :** Photographie montrant l'immobilisation de l'avant-bras lors d'une mesure à l'extrémité distale du radius par l'appareil HR-pQCT.

Une scout-view antéro-postérieure permettait de définir la zone mesurée. Cet appareil étudie la microarchitecture *in vivo* de manière non invasive avec un temps d'acquisition de 8 minutes et une dose effective délivrée d'environ 5 microsieverts, du même ordre de grandeur que celle délivrée lors d'une absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA). La résolution isotropique maximale est d'environ 82 $\mu m^3$, avec une bonne reproductibilité [36].

Les variables mesurées étaient les suivantes :

-DMOv (densité minérale osseuse volumétrique) totale (Tt.BMD) en mgHA/cm³

-DMOv corticale (Ct.BMD) en mgHA/cm³

-DMOv trabéculaire totale (Tb.BMD) en mgHA/cm³

-épaisseur corticale (Cortical Thickness, Ct.Th) en µm

-nombre de travées (Trabecular Number , Tb.N) en $mm^{-1}$

-épaisseur des travées (Trabecular Thickness, Tb.Th) en µm

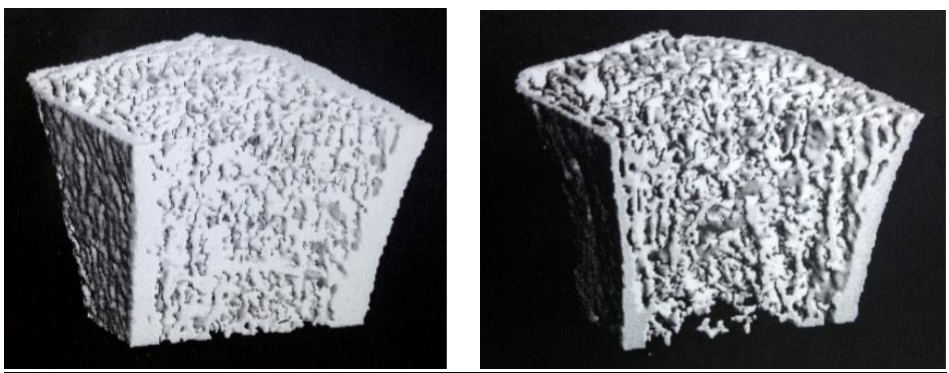
-espacement entre les travées (Trabecular bone Separation, Tb.Sp) en µm

-proportion du volume osseux trabéculaire (BV/TV) en % : rapport du volume des travées osseuses (Trabecular Bone Volume, BV) sur le volume du tissu osseux (Trabecular Tissue Volume, TV)

-hétérogénéité de la distribution des travées (TbSp.SD) en µm.

Les coupes d'images étaient travaillées semi-automatiquement par un opérateur exercé, générant des contours de la surface péri-ostéale des régions trabéculaire et corticale en utilisant un filtre gaussien et un algorithme fondé sur un seuil. Nous avons recueilli les paramètres de HR-pQCT en utilisant l'analyse morphologique standard [18]. L'os cortical était automatiquement segmenté par un algorithme fourni par l'industriel permettant les mesures géométriques densitométriques et microarchitecturales du compartiment osseux cortical [37].

**Image 3 :** Coupes de radius obtenues en HR-pQCT chez une patiente ayant une DMO normale (à gauche) et chez une autre ayant une ostéoporose (à droite).



Des détails sur le HR-pQCT sont présentés en **Annexe 4.**

## 5. Aspects réglementaires

L'étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (CPP) de Tours (n° 2012-R1) le 27 mars 2012 (**Annexe 5**). Une lettre d'information était adressée aux patientes (**Annexe 6**). Un consentement écrit et éclairé a été obtenu chez tous les sujets de l'étude.

## 6. Analyse statistique

L'objectif principal était de mettre en évidence un lien entre l'altération de la structure osseuse, mesurée par HR-pQCT, et les anomalies macro-vasculaires, objectivées par la mesure d'IPS digito-brachial, au niveau de la main chez des patientes sclérodermiques. Les critères secondaires étaient la recherche d'une association entre les paramètres osseux et l'atteinte micro- et macro-vasculaire, mesurée par le score capillaroscopique de Cutolo et le score de Medsger, ainsi que de comparer le taux d'arthrose digitale chez les patientes et les témoins. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 3.1.2 et RStudio Version 0.98.1091 – © 2009-2014 RStudio, Inc.

### 6.1. Analyse des relations entre tissu osseux et marqueurs d'atteinte vasculaire

Les tests sont réalisés en formulation bilatérale. Le seuil de significativité (ou risque de première espèce p) est fixé à 0,05.

#### 6.1.1. Variables

Les variables inclues dans l'analyse étaient les suivantes :

-les paramètres osseux mesurés au radius par HR-pQCT exprimés en variables quantitatives continues : densités osseuses volumétriques (en mg HA/cm3) et paramètres de microarchitecture osseuse.

-le score de sévérité de Medsger : discrète ordinale transformée en variable binaire au seuil supérieur ou égal à 2.

-le score capillaroscopique de Cutolo : discrète ordinale transformée en variable binaire au seuil supérieur ou égal à 2.

-les IPS digito-brachial des II$^{ème}$ et IV$^{ème}$ doigts de la main non dominante : variable transformée en binaire au seuil inférieur ou égal à 0,7.

-les lésions osseuses analysées sur les radiographies des mains et poignets : pincements et érosions articulaires, arthrose digitale érosive et rhizarthrose, calcinose et acro-ostéolyse.

-l'âge, l'IMC, la ménopause et sa durée, la durée d'évolution de la maladie, la masse grasse et la masse maigre, les antécédents personnels de fracture à bas niveau d'énergie, le tabagisme actif, l'usage de corticoïdes, la supplémentation vitamino-calcique, les antécédents de cure d'Iloprost, le sous-type de la maladie, les atteintes gastro-intestinale et pulmonaire, le score de Rodnan modifié, l'antécédent ou la présence actuelle d'ulcères digitaux dorsaux et pulpaires, l'hypertension artérielle pulmonaire, la présence d'anticorps anti-centromères et anti-ScL70 et le déficit en vitamine D.

#### 6.1.2. Analyse univariée

##### 6.1.2.1. Analyse univariée entre les variables quantitatives continues mesurées par HR-pQCT et les paramètres vasculaires

Pour le score de Cutolo, le score de Medsger et les IPS digito-brachial transformés en binaires, l'analyse consiste en une comparaison des moyennes de la variable analysée :

-par le test t de Student pour les variables normales,

-par le test de Wilcoxon dans les autres cas.

Seules les variables significatives au seuil $p < 0,2$ étaient retenues pour l'analyse multivariée [38].

##### 6.1.2.2. Analyse univariée entre les variables binaires mesurées sur les radiographies et les paramètres vasculaires

Pour le score de Cutolo, le score de Medsger et les IPS digito-brachial transformés en binaire, l'étude des relations avec les variables binaires radiographiques a fait appel au test exact de Fisher.

##### 6.1.2.3. Analyse univariée entre les facteurs de risque cardio-vasculaires et les paramètres vasculaires

Nous avons recherché un lien entre les facteurs de risque cardio-vasculaires (HTA, diabète, tabagisme actif et dyslipidémie) et les indicateurs vasculaires de notre étude (IPS digito-brachial, score capillaroscopique de Cutolo et score de Medsger) par le test de Fisher.

#### 6.1.3. Analyse multivariée

L'analyse multivariée a été réalisée par régression linéaire multiple. La sélection des variables reposait sur la minimisation du Bayesian Information Criterion (BIC) en mode pas à pas descendant. L'effectif des observations n'a pas permis d'adopter une stratégie de cross validation. Les modèles ont donc été construits à partir de l'ensemble de l'échantillon. La normalité des résidus était vérifiée par méthode graphique (graphe Quantile-Quantile) et contrôlée par le test de Shapiro et Wilk. La qualité des modèles était évaluée par le contrôle de l'équivariance et de l'indépendance des résidus, la recherche d'observations influentes ou aberrantes. Le critère reflétant le meilleur modèle était le coefficient $R^2$ ajusté. Ce coefficient s'interprète comme le pourcentage de variance de la variable modélisée qui est effectivement expliquée par le modèle.

### 6.2. Etude comparative du pourcentage d'arthrose digitale chez les patientes et les témoins

Un test du Chi 2 a été réalisé pour comparer la fréquence de l'arthrose digitale érosive et de la rhizarthrose entre les patientes et les témoins. Le seuil de significativité était fixé à 0.05.

# RESULTATS

1. Analyse descriptive

## 1.1. Population étudiée

Dans le **Tableau 1** sont décrites les caractéristiques des sujets de l'étude.

Trente-trois patientes sclérodermiques de 63,2 ans d'âge moyen (35 à 78 ans) ont été inclues parmi les patientes suivies dans les services de Rhumatologie et Dermatologie du Centre Hospitalier Régional d'Orléans, entre avril 2012 et février 2013. La durée moyenne de maladie était de 9,5 ans.

Toutes les patientes avaient un syndrome de Raynaud, 26 patientes (79%) avaient une forme cutanée limitée, trois patientes (9%) une forme diffuse de la maladie, et quatre patientes (12%) avaient une forme cutanée limitée sine scleroderma. Le score de Rodnan modifié moyen était de 6,39 (+/- 6,66).

Dans notre population, vingt-huit patientes (86%) étaient ménopausées, avec une durée moyenne de la ménopause +/- écart-type (ET) de 15,4 +/- 11,4 ans. Des antécédents personnels de fracture à bas niveau d'énergie étaient observés chez dix patientes. Chez ces patientes, le nombre de fractures était compris entre un et quatre. Deux patientes présentaient un tabagisme actif, mais aucune n'avait une intoxication éthylique chronique.

Des ulcères digitaux pulpaires actifs étaient observés chez 36,4% des patientes, et 63,6% des patientes avaient des antécédents d'ulcères digitaux pulpaires. Les anticorps anti-centromères étaient positifs chez 60,6% des patientes et les anticorps anti-topoisomérase chez 12,1% des patientes.

Les évaluations biologiques sanguines de routine ne sont pas présentées dans le manuscrit. Seuls les paramètres biologiques de l'inflammation, Protéine C réactive (CRP) et vitesse de sédimentation (VS), et les paramètres en lien avec le retentissement osseux (parathormone, Vitamine D et Calcémie) sont présentés.

33 témoins, chacune appariée à une patiente sur l'âge, l'IMC et la durée de la ménopause, ont été inclues dans l'étude. Les deux groupes étaient comparables sur l'âge et la durée de la ménopause, cependant malgré l'appariement, les patientes avaient un IMC significativement plus bas que celui des témoins (p= 0,029). Les deux groupes étaient comparables sur les autres paramètres démographiques.

**Tableau 1 :** Caractéristiques des patientes inclues dans l'étude.

| **Variables** | **Patientes (n = 33)** | **Témoins (n = 33)** | ***p value*** |
|---|---|---|---|
| **Données démographiques** | | | |
| âges, années (moyenne +/- ET) | 63,2 +/- 10,2 | 62,9 +/- 10,4 | *NS* |
| IMC, kg/m² (moyenne +/- ET) | 24,7 +/- 4,9 | 25,6 +/- 5 | *0,029* |
| ménopause, n (%) | 28 (85) | 28 (85) | *NS* |
| durée de la ménopause, années (moyenne +/- ET) | 15,4 +/- 11,4 | 13,9 +/- 9,7 | *NS* |
| tabagisme actif, n (%) | 2 (6) | 4 (12,1) | *NS* |
| consommation d'alcool, n (%) | 0 (0) | 0 (0) | *NS* |
| hypertension artérielle, n (%) | 10 (30,3) | - | |
| diabète, n (%) | 2 (6,1) | - | |
| dyslipidémie (n=32), n (%) | 6 (18,8) | - | |
| antécédents personnels de fracture, n (%) | 10 (30,3) | 5 (15,1) | *NS* |
| antécédent familial de fracture du col fémoral, n (%) | 5 (15,1) | 3 (9,1) | *NS* |
| **Traitements, n (%)** | | | |
| prednisone en cours ou sevré depuis moins d'un an | 6 (18,2) | - | |
| traitement anti-ostéoporotique en cours | 12 (36,4) | - | |
| calcium et/ou vitamine D | 20 (60,6) | - | |
| inhibiteur de la pompe à protons | 26 (78,8) | 4 (12) | *< 0,01* |
| Méthotrexate | 2 (6) | - | |
| Hydroxychloroquine | 7 (21,2) | - | |
| Antécédent de cure d'Iloprost | 10 (30,3) | - | |
| Cyclophosphamide | 0 (0) | - | |
| **Biologie, n (%)** | | | |
| Proteine C réactive > 10 mg/L | 1 (3) | - | |
| Vitesse de sédimentation > 30 mm/L | 3 (9,1) | - | |
| Carence en vitamine D (< 10 ng/mL) | 2 (6) | - | |
| Insuffisance en vitamine D (10-30 ng/mL) | 18 (54,5) | - | |
| Parathormone élevée (> 61 ng/L) | 4 (12,1) | - | |
| Hypo ou hypercalcémie (< 2,2 ou > 2,6 mmol/L) | 0 (0) | - | |
| **Caractéristiques de la maladie** | | | |
| durée d'évolution de la maladie, années (moyenne +/- ET) | 9,5 +/- 8,4 | - | |
| formes cliniques, n (%) | | | |
| cutanée limitée | 26 (78,8) | - | |
| cutanée diffuse | 3 (9,1) | - | |
| sine scleroderma | 4 (12,1) | - | |
| score de Rodnan modifié (n=31), moyenne +/- ET | 6,39 +/- 6,66 | - | |
| ulcères digitaux pulpaires actifs, n (%) | 12 (36,4) | - | |
| antécédents d'ulcères digitaux pulpaires, n (%) | 21 (63,6) | - | |
| atteintes systémiques, n (%) | | | |
| atteinte gastro-intestinale | 24 (72,7) | - | |
| atteinte pulmonaire | 9 (27,2) | - | |
| hypertension artérielle pulmonaire | 4 (12,1) | - | |
| crise rénale sclérodermique | 0 (0) | - | |
| atteinte articulaire | 26 (78,8) | - | |
| syndrome de Raynaud | 33 (100) | - | |
| score S-HAQ (n=32) moyenne +/- ET | 0,833 +/- 0,830 | - | |
| auto-anticorps, n (%) | | | |
| facteurs anti-nucléaires | 33 (100) | - | |
| anti-centromères | 20 (60,6) | - | |
| anticorps anti-topoisomérase (anti-ScL70) | 4 (12,1) | - | |
| anti-ARN polymérase III | 0 (0) | - | |

ET : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ; n : nombre ; NS : petit p non significatif ; S-HAQ : Systemic sclerosis Health Assessment Questionnaire.

### 1.2. Evaluation de l'atteinte vasculaire

#### 1.2.1. Score de Medsger

Selon le score de sévérité de Medsger de 2003, 16 patientes (48,5%) avaient une atteinte vasculaire périphérique non sévère et 17 patientes (51.5%) avaient une atteinte sévère (**Tableau 2**).

#### 1.2.2. Capillaroscopie péri-unguéale

Sur l'étude capillaroscopique, vingt patientes (60,6%) avaient une atteinte non sévère du score de Cutolo : aucune patiente n'avait de stade 0 et 20 patientes avaient un stade I. Treize patientes (39,4 %) avaient une atteinte sévère à la capillaroscopie : 9 patientes avaient un stade II et 4 patientes un stade III (**Tableau 2**).

#### 1.2.3. Echographie laser doppler artériel des membres supérieurs

Les patientes étaient toutes droitières, nous rapportons donc les résultats des IPS digito-brachial de main gauche (main non dominante). Un IPS digito-brachial inférieur ou égal à 0,7 au II$^{ème}$ doigt gauche et au IVème doigt gauche était mesuré chez 12,1% et 24,2% des patientes respectivement. Une atteinte de l'artère ulnaire était observée chez 12,1% des patientes et une atteinte de l'arcade palmaire chez 27,3% des patientes (sténose ou occlusion). Aucune patiente ne présentait une atteinte de l'artère radiale (**Tableau 2**).

**Tableau 2 :** Evaluation vasculaire par le score de Medsger, le score capillaroscopique de Cutolo et l'échographie laser doppler artériel des membres supérieurs.

| **Variables, n (%)** | **Patientes (n=33)** | |
|---|---|---|
| **Evaluation clinique par le score de Medsger** | | |
| syndrome de Raynaud absent ou ne nécessitant pas de traitement (0) | 13 (39,4%) | non sévère : 16 (48,5%) |
| syndrome de Raynaud nécessitant des vasodilatateurs (1) | 3 (9,1%) | |
| cicatrices digitales pulpaires (2) | 3 (9,1%) | sévère : 17 (51,5%) |
| ulcérations digitales ponctuelles (3) | 13 (39,4%) | |
| gangrène digitale (4) | 1 (3,0%) | |
| **Evaluation capillaroscopique par le score de Cutolo** | | |
| Stade 0 | 0 (0%) | non sévère : 20 (60,6%) |
| Stade I | 20 (60,6%) | |
| Stade II | 9 (27,3%) | sévère : 13 (39,4%) |
| Stade III | 4 (12,1%) | |
| **Echographie laser doppler artériel des membres supérieurs** | | |
| IPS digito-brachial ≤ 0,7 | | |
| IIème doigt gauche | 4 (12,1%) | |
| IVème doigt gauche | 8 (24,2%) | |
| Atteinte de l'artère radiale (sténose ou occlusion) | 0 (0%) | |
| unilatérale | 0 (0%) | |
| bilatérale | 0 (0%) | |
| Atteinte de l'artère ulnaire (sténose ou occlusion) | 4 (12,1%) | |
| unilatérale | 3 (9,1%) | |
| bilatérale | 1 (3,0%) | |
| Atteinte de l'arcade palmaire (sténose ou occlusion) | 9 (27,3%) | |
| unilatérale | 5 (15,2%) | |
| bilatérale | 4 (12,1%) | |

Valeurs exprimées en nombres de patientes n (%). IPS : Index de pression systolique ; n : nombre.

### 1.3. Evaluation de l'atteinte osseuse

#### 1.3.1. Radiographies des mains et poignets

15 patientes avec ScS (45,5%) présentaient au moins une érosion avec pincement, ce qui définissait l'arthrite. 4 patientes avaient une acro-ostéolyse (12,1%), et 3 une résorption de la styloïde ulnaire (9,1%). Un flessum était observé chez 4 patientes (12,1%) et des calcinoses sous-cutanées chez 9 patientes (27,3%). Le **tableau 3** montre les résultats radiographiques des patientes.

**Tableau 3 :** Résultats des radiographies des mains et poignets chez les patientes ScS.

| **Résultats radiographiques des mains et poignets, n (%)** | **Patientes ScS (n = 33)** |
|---|---|
| **Erosions articulaires** | **18 (54,5%)** |
| poignet = carpe si autre que TMC | 4 (12,1%) |
| TMC | 7 (21,2%) |
| MCP | 3 (9,1%) |
| IPP | 2 (6,1%) |
| IPD | 10 (30,3%) |
| **Pincements articulaires** | **20 (60,6%)** |
| poignet = carpe si autre que TMC | 10 (30,3%) |
| TMC | 13 (39,4%) |
| MCP | 7 (21,2%) |
| IPP | 11 (33,3%) |
| IPD | 15 (45,5%) |
| **Arthrite (= érosion + pincement)** | **15 (45,5%)** |
| poignet = carpe si autre que TMC | 4 (12,1%) |
| TMC | 8 (24,2%) |
| MCP | 2 (6,1%) |
| IPP | 1 (3,0%) |
| IPD | 8 (24,2%) |
| **Atteinte osseuse** | |
| acro-ostéolyse | 4 (12,1%) |
| résorption de la styloïde ulnaire | 3 (9,1%) |
| **Atteinte des tissus mous** | |
| calcinose | 9 (27,3%) |
| Flessum | 4 (12,1%) |

Valeurs exprimées en nombres de patientes n (%). IPD : articulation inter-phalangienne distale ; IPP : articulation interphalangienne proximale ; MCP : articulation métacarpophalangienne ; TMC : articulation trapézo-métacarpienne.

### 1.3.2. HR-pQCT

En raison d'artefact de mouvements, l'examen par HR-pQCT n'a pas pu être réalisé chez une patiente. Les mesures par HR-pQCT au radius ont montré une DMOv trabéculaire moyenne +/- écart-type (ET) de 126 mgHA/cm³ +/- 42. La DMOv corticale moyenne +/- ET observée était de 836 mgHA/cm³ +/- 87. L'évaluation de l'épaisseur des travées montrait une valeur moyenne +/- ET de 67 µm +/- 11. L'épaisseur corticale moyenne +/- ET mesurée chez les patientes était de 712 µm +/- 221 (**Tableau 4**).

**Tableau 4 :** Valeurs des paramètres mesurés par HR-pQCT au radius chez les patientes ScS.

| **Variables HR-pQCT** | **Patientes (n = 32)** |
|---|---|
| Tb.BMD, mgHA/cm³ | 126 +/- 42 |
| Tt.BMD, mgHA/cm³ | 288 +/- 76 |
| Ct.BMD, mgHA/cm³ | 836 +/- 87 |
| BV/TV, % | 0,12 +/- 0,11 |
| Tb.N, $mm^{-1}$ | 1,56 +/- 0,38 |
| Tb.Th, µm | 67 +/- 11 |
| Tb.Sp, µm | 625 +/- 232 |
| TbSp.SD, µm | 324 +/- 231 |
| Ct.Th, µm | 712 +/- 221 |

Les résultats sont exprimés par les moyennes +/- écarts type des valeurs des paramètres mesurés ; n : nombre.

BV/TV : proportion du volume osseux trabéculaire ; Ct.BMD : densité minérale osseuse volumétrique corticale ; Ct.Th : épaisseur corticale ; Tb.BMD : densité minérale osseuse volumétrique trabéculaire totale ; Tb.N : nombre de travées ; Tb.Sp : espacement entre les travées ; TbSp.SD : hétérogénéité de la distribution des travées ; Tb.Th : épaisseur des travées ; Tt.BMD : densité minérale osseuse volumétrique totale.

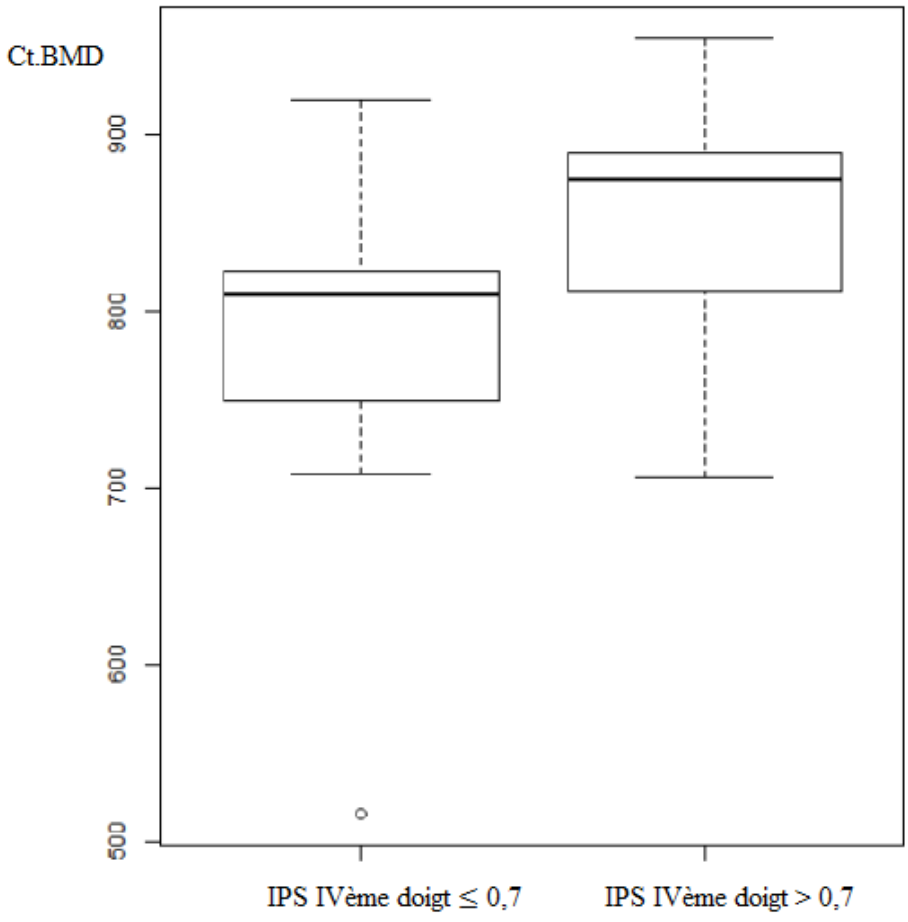
## 2. Analyse des relations entre tissu osseux et sévérité de l'atteinte vasculaire

### 2.1. Analyse univariée

#### 2.1.1. Relations entre les paramètres osseux mesurés par HR-pQCT au radius et les variables d'atteinte vasculaire

En analyse univariée, nous avons constaté que des valeurs faibles de DMOv corticale au radius (Ct.BMD) étaient associées à un IPS digito-brachial au IVème doigt ≤ 0,7 (p = 0,002). La valeur médiane de DMOv corticale au radius (Ct.BMD) était plus faible dans le groupe de patientes ayant un IPS digito-brachial au IVème doigt ≤ 0,7 contrairement au groupe de patientes ayant un IPS digito-brachial au IVème doigt > 0.7 (809,8 mgHA/cm³ versus 874,7 mgHA/cm³) (**Figure 1**).

**Figure 1 :** Diagramme en boite à moustache représentant la valeur médiane de DMOv corticale au radius (Ct.BMD) dans le groupe de patientes ayant un IPS digito-brachial au IVème doigt ≤ 0,7 et dans le groupe de patientes ayant un IPS digito-brachial au IVème doigt > 0.7. Ct.BMD est exprimé en mgHA/cm³.



Des valeurs faibles de DMOv corticale au radius (Ct.BMD) étaient également associées à un IPS digito-brachial au IIème doigt ≤ 0,7 (p = 0,0035) et à un score de Cutolo ≥ stade II (p=0,008).

Des valeurs faibles de DMOv totale au radius (Tt.BMD) étaient associés à un score de Medsger ≥ 2 (p=0,019), ainsi qu'à un IPS digito-brachial au IVème doigt ≤ 0,7 (p=0,048).

Au radius, les valeurs faibles de DMOv trabéculaire totale (Tb.BMD) étaient associées à un score de Medsger ≥ 2 (p=0,027) et à un IPS digito-brachial au IVème doigt ≤ 0,7 (p=0,029).

Le score de Cutolo et la valeur d'IPS digito-brachial du IVème doigt ≤ 0,7 étaient associés à des valeurs faibles de l'épaisseur corticale au radius (Ct.th) (p=0,009 et p=0,021 respectivement).

Des valeurs faibles de l'épaisseur des travées (Tb.th) étaient associées au score de Medsger (p=0,008), ainsi qu'à un IPS digito-brachial du IVème doigt ≤ 0,7 (p=0,003) (**Tableau 5**).

**Tableau 5 :** Etude des relations par analyse univariée entre les paramètres osseux mesurés par HR-pQCT au radius et les paramètres vasculaires.

| **Variables** | **Score de Cutolo ≥ stade II, *valeur de p*** | **Score de Medsger ≥ 2, *valeur de p*** | **IPS au IIème doigt ≤ 0,7, *valeur de p*** | **IPS au IVème doigt ≤ 0,7, *valeur de p*** |
|---|---|---|---|---|
| Tt.BMD | 0,077 | **0,019** | 0,123 | **0,048** |
| Ct.BMD | **0,008** | 0,089 | **0,035** | **0,002** |
| Tb.BMD | 0,631 | **0,027** | 0,36 | **0,029** |
| Tb.N | 0,553 | 0,239 | 0,878 | 0,33 |
| Tb.Sp | 0,909 | 0,216 | 1 | 0,366 |
| TbSp.SD | 0,514 | 0,146 | 0,35 | **0,044** |
| BV/TV | 0,564 | **0,032** | 0,276 | **0,031** |
| Ct.Th | **0,009** | 0,083 | 0,118 | **0,021** |
| Tb.Th | 0,901 | **0,008** | 0,177 | **0,003** |

Les valeurs de petit $p < 0.05$ sont notées en gras.

BV/TV : proportion du volume osseux trabéculaire ; Ct.BMD : densité minérale osseuse volumétrique corticale ; Ct.Th : épaisseur corticale ; IPS : Index de Pression Systolique digito-brachial ; Tb.BMD : densité minérale osseuse volumétrique trabéculaire totale ; Tb.N : nombre de travées ; Tb.Sp : espacement entre les travées ; TbSp.SD : hétérogénéité de la distribution des travées ; Tb.Th : épaisseur des travées ; Tt.BMD : densité minérale osseuse volumétrique totale.

### 2.1.2. Relations entre les lésions osseuses radiographiques et les paramètres vasculaires

En analyse univariée, la présence de pincement articulaire n'était pas associée de façon significative à un IPS digito-brachial ≤ 0,7 au IVème doigt (p=0,14).

L'arthrose digitale érosive n'était pas associée significativement à un IPS digito-brachial au IVème doigt ≤ 0,7 (p=0,165) (**Tableau 6**).

**Tableau 6 :** Etude des relations entre les lésions osseuses radiographiques des mains et poignets et les paramètres vasculaires chez les patientes.

| **Variables** | **score de Cutolo ≥ stade II,** ***valeur de p*** | **score de Medsger ≥ 2,** ***valeur de p*** | **IPS au IIème doigt ≤ 0,7,** ***valeur de p*** | **IPS IVème doigt ≤ 0,7,** ***valeur de p*** |
|---|---|---|---|---|
| pincement articulaire | 1 | 0,668 | 0,624 | 0,14* |
| érosion articulaire | 1 | 0,502 | 1 | 0,265 |
| arthrose digitale | 0,72 | 1 | 0,636 | 0,702 |
| arthrose digitale érosive | 0,4 | 1 | 1 | 0,165* |
| rhizarthrose | 1 | 0,712 | 0,309 | 0,251 |

IPS : Index de pression systolique digito-brachial. Le symbole * correspond au seuil de significativité petit p inférieur à 0,2.

Sur les quatre patientes présentant une acro-ostéolyse, trois avaient au moins un IPS digito-brachial ≤ 0,7 (75%). Cette augmentation de fréquence d'acro-ostéolyse chez les patientes présentant un IPS pathologique était à la limite de la significativité (p=0,052) (**Tableau 7**).

**Tableau 7 :** Etude de la relation entre les IPS digito-brachial et les lésions osseuses radiographiques (calcinose et acro-ostéolyse).

| **Variables** | **au moins un IPS ≤ 0,7** | **IPS > 0,7** | *valeur de p* |
|---|---|---|---|
| calcinose (n=9) | 4 (44,4%) | 5 (55,6%) | *NS* |
| acro-ostéolyse (n=4) | 3 (75%) | 1 (25%) | *0,052* |

IPS : Index de pression systolique digito-brachial. NS : petit p non significatif.

Nous n'avons pas mis en évidence une fréquence plus élevée de calcinose ou d'acro-ostéolyse chez les patientes ayant un score de Cutolo ≥ stade II : 6 patientes (66.7%) sur les 9 patientes présentant une calcinose et 3 patientes (75%) sur les 4 patientes présentant une acro-ostéolyse avaient un stade de Cutolo ≥ II (petit p non significatif).

#### 2.1.3. Relation entre les facteurs de risque cardio-vasculaires et les paramètres vasculaires

Les facteurs de risque cardio-vasculaires (HTA, diabète, tabagisme actif et dyslipidémie) et n'avaient pas de lien statistiquement significatif avec les indicateurs vasculaires (IPS digito-brachial, score capillaroscopique de Cutolo et score de Medsger).

### 2.2. Analyse multivariée

Les variables issues de l'analyse univariée avec un petit $p < 0,2$ ont été inclues dans les modèles d'analyse multivariée pour déterminer les facteurs explicatifs indépendants de la détérioration de la densité osseuse et des paramètres qualitatifs osseux. La patiente pour laquelle il manquait des données pour les variables à expliquer (HR-pQCT) a été exclu de l'analyse lors de l'étude en régression linéaire multiple. L'échantillon comportait donc 32 patientes. Les modèles réalisés décrivaient bien les données; il n'y avait pas de biais puisque les résidus étaient normaux.

En analyse multivariée, les variables influençant de manière indépendante la DMOv corticale au radius (Ct.BMD) étaient un IPS digito-brachial au IVème doigt ≤ 0,7 (p=0,04), l'âge (p=<0.001) et un score capillaroscopique de Cutolo ≥ stade II (p=0,37) ($R^2$ ajusté = 0,58 ; p=<0.001). Ainsi, 58% de la variance de la DMOv corticale au radius était expliquée par un IPS digito-brachial ≤ 0,7 au IVème doigt, l'âge et un score de Cutolo ≥ stade II.

L'analyse a montré que les variables influençant de manière indépendante une diminution de l'épaisseur corticale au radius (Ct.Th) étaient un IPS digito-brachial au IVème doigt ≤ 0,7 (p=0,21), un score capillaroscopique de Cutolo ≥ stade II (p=0,09) et l'âge (p=<0,001) ($R^2$ ajusté = 0,49 ; p=<0.001). Ainsi, 49% de la variance de l'épaisseur corticale au radius était expliquée par un IPS digito-brachial ≤ 0,7 au IVème doigt, un score de Cutolo ≥ stade II et l'âge.

L'analyse a montré que la variable influençant une diminution de l'épaisseur des travées au radius (Tb.Th) était un IPS digito-brachial au IVème doigt ≤ 0,7 (p=0,001) ($R^2$ ajusté = 0,29 ; p=0,001). Ainsi, 29% de la variance de l'épaisseur des travées au radius était expliquée par un IPS digito-brachial ≤ 0,7 au IVème doigt.

L'analyse n'a mis en évidence aucune variable vasculaire associée de manière indépendante au nombre de travées (Tb.N) ou à l'espacement entre les travées (Tb.Sp) au radius.

## 3. Analyse comparative de la fréquence de l'arthrose entre les patientes et les témoins

Une radiographie des mains et poignets était réalisée chez toutes les patientes sclérodermiques et chez 24 des 33 témoins.

Quatorze patientes sclérodermiques (42,4%) présentaient une arthrose digitale autre qu'une rhizarthrose, dont 8 une arthrose digitale érosive (24,2%).

Le pourcentage d'arthrose digitale érosive n'était pas plus élevé chez les patientes que chez les témoins (**Tableau 8**). En revanche, le taux de patientes atteintes de rhizarthrose était significativement plus important par rapport aux témoins (36% versus 8.3%, p=0,015).

L'arthrose digitale érosive gardait cet aspect en « aile de mouette » et « en dent de scie » chez les patientes comme chez les témoins.

**Tableau 8 :** Comparaison du taux d'arthrose sur radiographies des mains et poignets entre les patientes sclérodermiques et les témoins.

| **Résultats radiographiques des mains et poignets, n (%)** | **Patientes ScS (n = 33)** | **Témoins (n = 24)** | *valeur de p* |
|---|---|---|---|
| Arthrose digitale autre que rhizarthrose | 14 (42,4%) | 9 (37,5%) | *NS* |
| Arthrose digitale érosive | 8 (24,2%) | 2 (8,3%) | *NS* |
| Arthrose digitale non érosive | 6 (18,2%) | 7 (29,2%) | *NS* |
| **Rhizarthrose** | **12 (36%)** | **2 (8,3%)** | ***0,015*** |

Valeurs exprimées en nombres de patientes n (%). NS : petit p non significatif.

# DISCUSSION

Notre étude a mis en évidence une relation significative et indépendante entre les anomalies vasculaires, objectivées par le score de Cutolo et l'IPS digito-brachial au IV$^{ème}$ doigt, et les altérations du tissu osseux mesurées par HR-pQCT (DMOv corticale, épaisseur corticale et épaisseur des travées) au niveau de la main de patientes sclérodermiques. A notre connaissance, aucune étude n'a montré cette association entre anomalies vasculaires et altérations du tissu osseux dans la ScS en utilisant un appareil HR-pQCT qui permet une analyse de la microarchitecture osseuse. Nous rapportons donc pour la première fois des résultats montrant au niveau de la main de patientes sclérodermiques des liens entre les altérations vasculaires et microarchitecturales osseuses.

Dans notre travail, des valeurs basses de DMOv corticale, de l'épaisseur corticale et de l'épaisseur des travées au radius étaient corrélées à un IPS digito-brachial au IVème doigt ≤ 0,7. Nous avons également mis en évidence une association entre un score de Cutolo ≥ stade II, reflet de sévérité de l'atteinte micro-vasculaire, et les altérations du tissu osseux telles que la diminution de la DMOv corticale et la diminution de l'épaisseur corticale au radius. Il semble donc y avoir un lien entre les perturbations micro- et macro-vasculaires présentes dans la ScS et la déminéralisation osseuse qui est plus fréquente dans cette maladie que dans la population générale [13,39]. Nous pouvons faire l'hypothèse qu'une altération de la vascularisation du membre supérieur, reflétée par un score capillaroscopique de Cutolo élevé et/ou une diminution de l'IPS digito-brachial, entrainerait une mauvaise vascularisation locale de l'os, pouvant être à l'origine d'une déminéralisation osseuse mesurée au niveau du radius.

Concernant les scores reflétant la sévérité de l'atteinte vasculaire en analyse univariée, le score de Cutolo était significativement associé aux paramètres de l'os cortical (la DMOv corticale et l'épaisseur corticale), tandis que le score de Medsger était significativement associé aux paramètres de l'os trabéculaire (la DMOv trabéculaire totale et l'épaisseur des travées).

Comme de précédentes études, nous n'avons pas présentés les résultats de DMOv des 2 sous-régions de l'aire trabéculaire, périphérique (Ptb.BMD) et médullaire (Mtb.BMD), car ces paramètres étaient redondants avec la DMOv trabéculaire totale (Tb.BMD) (données non rapportées dans le manuscrit) [36,37].

Certains auteurs ont déjà montré un lien entre atteinte vasculaire et atteinte osseuse dans d'autres pathologies que la ScS. En effet, une étude a mis en évidence une relation significative entre la déminéralisation osseuse, mesurée par DXA au rachis lombaire, et l'athérosclérose, objectivée par mesure scannographique de l'épaisseur de la plaque d'athérome [25]. Dans ce travail, des valeurs basses de densité minérale osseuse au rachis lombaire étaient significativement associées à une athérosclérose aortique chez les hommes et les femmes, et à une athérosclérose des artères iliaques chez les femmes. Par ailleurs, une étude cas-témoins a mis en évidence une prévalence des atteintes artérielles périphériques, objectivées par un IPS tibio-brachial, plus élevée chez les patientes ostéoporotiques que chez les témoins [40]. De plus, la présence d'ostéoporose à la ménopause serait associée à une morbidité cardio-vasculaire plus élevée [41]. Il est clair que le mécanisme exact sur lequel reposent ces constations n'est pas encore élucidé. Ces résultats sont en faveur d'une association entre l'ostéoporose et les lésions vasculaires artérielles périphériques chez des patientes post-ménopausiques [42].

L'atteinte de l'artère ulnaire chez les patients sclérodermiques, signe d'atteinte macrovasculaire de la maladie, est connue depuis longtemps. Une première étude artériographique a constaté une atteinte ulnaire (sténose ou occlusion) chez 16 sur 31 patientes sclérodermiques [10]. Une seconde étude artériographique a observé une atteinte ulnaire (sténose ou occlusion) chez 12 sur 19 patientes sclérodermiques et une atteinte radiale chez 2 sur 19 patientes [43]. Nos résultats sont donc concordants avec cette étude car nous avons observé une atteinte préférentielle de l'artère ulnaire par rapport à l'artère radiale. Cependant, le pourcentage de patientes avec atteinte ulnaire est plus faible dans notre travail, ceci pouvant être expliqué par un taux de patientes avec une forme diffuse de ScS plus faible : 9% dans notre étude versus 52.6% dans la seconde étude artériographique.

Les atteintes musculo-squelettiques sont fréquentes au cours de la ScS. Dans notre travail, nous avons observé 60,6% de pincements, 54.5% d'érosions et 45.5% d'arthrite sur les radiographies des mains et poignets. Les taux de pincements, d'érosions et d'arthrites sont plus importants dans notre étude que dans la littérature. En effet, dans son étude de 2006, Avouac a mesuré une prévalence de 28% des pincements articulaires, de 21% d'érosions et de 18% d'arthrites [19]. Dans d'autres études radiographiques, la prévalence des pincements était de 34% et de 24%, et la prévalence des érosions était de 40% et de 10,5% [44–46]. Pour l'analyse descriptive des radiographies des mains et poignets, nous avons choisi d'étudier la présence ou l'absence de lésions radiographiques comme dans le score d'Avouac plutôt que d'utiliser des résultats sous forme stratifiée comme Koutaissof [19,47]. Ainsi, nous avons

considéré les radiographies comme pathologiques lorsque des lésions étaient présentes avec certitude, et normales en cas de doute sur le caractère pathologique. Dans notre travail, le pourcentage de calcinose sous-cutanée observé était de 27.3%. Cette valeur est proche de celles observées dans la littérature : 19 à 59% [19,21,44,46]. Une acro-ostéolyse était constatée chez 12.1% des patientes dans notre population. Nous avons utilisé la même définition radiographique de l'acro-ostéolyse que dans une récente étude [21]. Cependant, le taux observé dans notre travail est inférieur à ceux retrouvés dans la littérature allant de 22 à 37% [21,44,46,47]. Ce faible pourcentage d'acro-ostéolyse dans notre population pourrait être expliquer par la fréquence peu élevée de patientes présentant une forme diffuse de ScS, car même s'il n'est pas clairement établi que l'acro-ostéolyse est associée aux formes diffuses, elle est cependant associée aux formes plus sévère de ScS [20,48,49]. Une augmentation de la fréquence d'acro-ostéolyse chez les patientes présentant un IPS pathologique était suspectée mais était à la limite de la significativité dans notre étude. Le faible effectif de notre population explique peut-être la difficulté à mettre en évidence cette relation entre acro-ostéolyse et IPS digito-brachial, reflet d'une altération vasculaire.

Une association entre arthrose digitale érosive et ScS était suggérée dans une étude [50]. Dans notre travail, 24,2% des patientes présentaient une arthrose digitale érosive. Il n'y avait pas de différence significative du taux d'arthrose digitale érosive entre les patientes et les témoins, le faible effectif de notre étude explique peut-être la difficulté à mettre en évidence une différence significative. Cependant, le taux d'arthrose digitale érosive observée chez les patientes reste plus élevé que dans la population générale chez des femmes de la même tranche d'âge : 2,8% dans l'étude de Kwok et 9,9% dans l'étude de Haugen [51,52]. Dans notre étude, la fréquence de la rhizarthrose était en revanche significativement augmentée chez les patientes par rapport aux témoins. Dans une étude descriptive radiographique réalisée chez 38 patientes sclérodermiques, un pincement de l'articulation trapézo-métacarpienne était constaté chez 4 patientes, et la présence d'érosion chez 2 patientes [44]. Cependant, l'atteinte articulaire carpo-métacarpienne, notamment trapézo-métacarpienne, peut être constatée dans l'arthrose digitale érosive, mais n'est néanmoins pas considéré comme une atteinte caractéristique d'arthrose digitale érosive [35]. De plus, l'atteinte trapézo-métacarpienne vue dans les formes arthrosiques est généralement moins sévère que celle impliquée dans la ScS [53]. Cette atteinte peut être liée à la subluxation radiale de la base du métacarpe, fréquente dans la ScS [54]. L'ensemble des données ci-dessus suggère la présence d'une association entre ces deux pathologies : l'arthrose et la ScS.

Dans notre travail, nous n'avons pas analysé la déminéralisation osseuse sur les radiographies standard des mains et poignets contrairement à une précédente étude, car le HR-pQCT permettait une mesure plus sensible et plus spécifique de celle-ci [19]. En effet, la déminéralisation osseuse n'est visible sur une radiographie qu'à partir d'une perte de densité osseuse supérieure à 20-40% [55–57].

Notre travail présente certaines limites. La première est le faible effectif de notre population (n=33), qui est néanmoins comparable à ceux des études précédentes évaluant le risque d'ostéoporose dans la ScS : de 45 à 64 patientes, compte tenu de la faible prévalence de la ScS [58–60]. Les patientes inclues dans notre étude étaient toutes des femmes caucasiennes, l'extrapolation de nos données ne peut donc s'appliquer qu'à cette population. Il n'y avait pas assez d'évènement fracturaire dans notre population pour chercher un lien entre les anomalies vasculaires et le risque de fracture ostéoporotique. D'autres études avec de plus grands effectifs seraient nécessaires pour mettre en évidence cette association. Certaines patientes étaient en cours de traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (79%), dont la durée et la posologie n'étaient pas recueillies. Ce traitement étant reconnu comme facteur de risque d'ostéoporose lors d'une prise au long cours, celui-ci aurait pu être un facteur de confusion [61]. Par ailleurs, le protocole ne prévoyait pas d'exclure les patientes sous corticothérapie car un faible pourcentage de patientes sous corticothérapie était attendu, compte tenu du risque de crise rénale sclérodermique dans cette population. L'absence d'exclusion des patientes traitées par corticoïdes (actuellement ou sevrées depuis moins d'un an) et/ou traitées par un médicament anti-ostéoporotique aurait pu également constituer un facteur confondant, compte tenu de leur effet connu sur le métabolisme osseux. Cependant, aucun de ces traitements n'étaient associés aux paramètres osseux en analyse univariée, ce qui suggère un faible effet de ces traitements sur la déminéralisation osseuse dans notre population (résultats non montrés). Nous avons recherché un lien entre les facteurs de risque cardio-vasculaires et les indicateurs vasculaires de l'étude (IPS digito-brachial, score capillaroscopique de Cutolo et score de Medsger) pour éliminer une composante de macroangiopathie liée à l'athérosclérose, non spécifique de la ScS. Les facteurs de risque cardio-vasculaires n'avaient pas de lien statistique significatif avec les indicateurs vasculaires, ils ne pouvaient donc pas intervenir comme facteur de confusion.

Notre étude a également de nombreuses forces. Elle est la première étude à analyser la structure osseuse de patientes sclérodermiques par HR-pQCT, qui est une nouvelle technique offrant des données plus exactes sur la densité osseuse volumique et sur la microarchitecture osseuse. Elle est également la première étude à analyser le lien entre les paramètres osseux de

densité volumique et de microarchitecture et les altérations micro- et macro-vasculaires dans la ScS. Dans notre travail, la population étudiée était relativement homogène concernant le sous-type de la maladie. En effet, la majorité des patientes avaient une forme cutanée limitée (n=26/33), ce qui permet de dire que les résultats peuvent être extrapolés à cette population de patientes. Le diagnostic de ScS chez nos patientes, recrutées d'avril 2012 à février 2013, était initialement basé sur les critères ACR 1980 et/ou ceux de Leroy et Medsger 2001 [29,62]. Cependant, de nouveaux critères de classification ACR/EULAR ont été validés en 2013 et après vérification, les patientes rentrant dans les critères ACR 1980 répondaient également à ceux de 2013 [28]. Dans notre travail, les outils d'évaluation des atteintes micro- et macro-vasculaires étaient validés. En effet, la capillaroscopie péri-unguéale est une technique non invasive et peu coûteuse qui a une valeur importante pour l'évaluation de la microcirculation in vivo [63], permettant le diagnostic précoce et le suivi des modifications micro-vasculaires dans la ScS [33,64]. L'analyse des résultats de capillaroscopie était réalisée par un score validé et utilisé dans de nombreuses études : le score de Cutolo [21,26,65]. Dans l'analyse statistique, les patientes étaient regroupées en fonction de leur stade de capillaroscopie : atteinte non sévère (0-I) et sévère (II-III). Cette distinction entre atteinte non sévère et atteinte sévère était considérée comme pertinente cliniquement après avis auprès d'un médecin expérimenté en vidéocapillaroscopie péri-unguéale. Le seuil d'IPS digito-brachial mesuré aux doigts était fixé à 0,7 en extrapolant le seuil utilisé aux membres inférieurs pour l'IPS digito-brachial des orteils [66,67]. Ce seuil de 0,7 a déjà été employé pour le calcul d'IPS digito-brachial aux doigts dans certaines études [68,69]. Compte tenu de l'absence de données dans la littérature, nous avons choisi d'étudier de façon bilatérale les II$^{ème}$ et IV$^{ème}$ doigts au laser doppler, afin d'avoir l'analyse d'un doigt sur le versant radial et d'un doigt sur le versant ulnaire, en s'affranchissant de la contrainte d'une peau trop épaisse sur le pouce et d'un Vème doigt trop fin.

# CONCLUSION

Notre étude a mis en évidence une association significative entre les altérations macro-vasculaires, objectivées par l'IPS digito-brachial au IV$^{ème}$ doigt, et les altérations de la structure osseuse mesurées par HR-pQCT, telles que la DMOv corticale, l'épaisseur corticale et l'épaisseur des travées, à la main chez des patientes atteintes de ScS. Nous avons également mis en évidence un lien significatif entre le score capillaroscopique de Cutolo et des valeurs basses de DMOv corticale et d'épaisseur corticale. Du fait des multiples déterminants de la perte osseuse dans la ScS, le risque osseux est augmenté chez les patientes sclérodermiques. Nos résultats suggèrent que les patientes sclérodermiques ayant des perturbations vasculaires pourraient être encore plus à risque de présenter une déminéralisation osseuse. Ainsi, il nous semblerait important qu'une attitude de prévention, de dépistage et de traitement de l'ostéoporose soit faite préférentiellement chez les patientes sclérodermiques présentant des signes d'altération vasculaire, comme un IPS digito-brachial au IVème doigt $\leq$ 0,7 et/ou un score capillaroscopique de Cutolo $\geq$ stade II. L'impotence fonctionnelle post-fracturaire étant majorée par les complications de la ScS et ses comorbidités, il semble encore plus important de prévenir le risque de fracture ostéoporotique chez ses patientes. Des études supplémentaires seraient nécessaires pour étudier le rôle de la porosité, de l'os cortical, de la biomécanique et de la vascularisation osseuse pour permettre de mieux expliquer ces résultats.

# BIBLIOGRAPHIE


1. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis: Recent insights. Jt Bone Spine Rev Rhum. 2015 May;82(3):148–53.

2. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. Medicine (Baltimore). 2002;81(2):139–153.

3. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Rheumatology. 2012 Jun 1;51(6):1017–26.

4. Yazawa N, Fujimoto M, Tamaki K. Recent Advances on Pathogenesis and Therapies in Systemic Sclerosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2007 Oct;33(1–2):107–12.

5. Kahaleh B. The microvascular endothelium in scleroderma. Rheumatology. 2008 Oct 1;47(Supplement 5):v14–5.

6. Korn JH. Scleroderma: a treatable disease. Cleve Clin J Med. 2003;70(11):954–972.

7. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of Systemic Sclerosis. Front Immunol. 2015;6:272.

8. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis Rheum. 2000;43(11):2437–2444.

9. 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 Dec;34(12):2423–30.

10. Dabich L, Bookstein JJ, Zweifler A, Zarafonetis CD. Digital arteries in patients with scleroderma: Arteriographic and plethysmographic study. Arch Intern Med. 1972 Nov 1;130(5):708–14.

11. Traité de médecine vasculaire, Chapitre 9, Tome 2, Maladies veineuses, lymphatiques et microcirculatoires, thérapeutique, Société française de médecine vasculaire, Collège des Enseignants de médecine vasculaire, Collège français de pathologie vasculaire, coordonné par J. Constans. Elsevier Masson, 2011, 960 pages.

12. Morrisroe KB, Nikpour M, Proudman SM. Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis. Rheum Dis Clin North Am. 2015 Aug;41(3):507–18.

13. Omair MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Low Bone Density in Systemic Sclerosis. A Systematic Review. J Rheumatol. 2013 Nov 1;40(11):1881–90.

14. Frediani B, Baldi F, Falsetti P, Acciai C, Filippou G, Spreafico A, et al. Bone mineral density in patients with systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2004 Mar;63(3):326–7.

15. Sampaio-Barros PD, Costa-Paiva L, Filardi S, Sachetto Z, Samara AM, Marques-Neto JF. Prognostic factors of low bone mineral density in systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2005 Apr;23(2):180–4.

16. Atteritano M, Sorbara S, Bagnato G, Miceli G, Sangari D, Morgante S, et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with systemic sclerosis: a case control study. PloS One. 2013;8(6):e66991.

17. Lai C-C, Wang S-H, Chen W-S, Liu C-J, Chen T-J, Lee P-C, et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with systemic sclerosis: a nationwide population-based study. Ann Rheum Dis. 2015 Jul;74(7):1347–52.

18. Marot M, Valéry A, Esteve E, Bens G, Müller A, Rist S, et al. Prevalence and predictive factors of osteoporosis in systemic sclerosis patients: a case-control study. Oncotarget. 2015 Jun 20;6(17):14865–73.

19. Avouac J, Guerini, H, Wipff, J, Assous, N, Chevrot, A, Kahan, A, et al. Radiological hand involvement in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2006 Jan 13;65(8):1088–92.

20. Avouac J, Mogavero G, Guerini H, Drapé JL, Mathieu A, Kahan A, et al. Predictive factors of hand radiographic lesions in systemic sclerosis: a prospective study. Ann Rheum Dis. 2011;70(4):630–633.

21. Morardet L, Avouac J, Sammour M, Baron M, Kahan A, Feydy A, et al. Late Nailfold Videocapillaroscopy Pattern Associated With Hand Calcinosis and Acro-Osteolysis in Systemic Sclerosis. Arthritis Care Res. 2016 Mar 1;68(3):366–73.

22. Valenzuela A, Baron M, Herrick AL, Proudman S, Stevens W, Rodriguez-Reyna TS, et al. Calcinosis is associated with digital ulcers and osteoporosis in patients with systemic sclerosis: A Scleroderma Clinical Trials Consortium study. Semin Arthritis Rheum. 2016 Dec 1;46(3):344–9.

23. Scharer L, Smith DW, Rodan GP, Holling HE, Scharer L. Resorption of the terminal phalanges in scleroderma. Arthritis Rheum. 1969;12(1):51–63.

24. Hyder JA, Allison MA, Criqui MH, Wright CM. Association between Systemic Calcified Atherosclerosis and Bone Density. Calcif Tissue Int. 2007 Jun 7;80(5):301–6.

25. Laroche M, Puech JL, Pouillès JM, Arlet J, Boccalon H, Puel P, et al. Lower limb arteriopathy and male osteoporosis. Rev Rhum Mal Ostéo-Articul. 1992 Feb;59(2):95–101.

26. Sampaio-Barros MM, Takayama L, Sampaio-Barros PD, Bonfá E, Pereira RMR. Low vitamin D serum levels in diffuse systemic sclerosis: a correlation with worst quality of life and severe capillaroscopic findings. Rev Bras Reumatol. 2016 Jul;56(4):337–44.

27. Mezquita-Raya P, Muñoz-Torres M, De Dios Luna J, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, et al. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. J Bone Miner Res. 2001;16(8):1408–1415.

28. 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. Ann Rheum Dis. 2013 Nov 1;72(11):1747–55.

29. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. J Rheumatol. 2001 Jul;28(7):1573–6.

30. Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, Steen VD, Brennan P, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. J Rheumatol. 1993 Nov;20(11):1892–6.

31. Medsger TA, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Rossa AD, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. Clin Exp Rheumatol. 2003;21(3; SUPP/29):S42–S46.

32. Yalcinkaya Y et al. The relationship between nailfold capillaroscopic assessment and telangiectasia score with severity of peripheral vascular involvement in systemic sclerosis, 33(4 Suppl 91):S92-7. Clin Exp Rheumatol; 2015.

33. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. J Rheumatol. 2000 Jan;27(1):155–60.

34. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. Ann Rheum Dis. 2009 Jan;68(1):8–17.

35. Punzi L, Favero M, Frallonardo P, Ramonda R. Time to redefine erosive osteoarthritis. RMD Open. 2015;1(1):e000105.

36. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. Assessment of Trabecular Bone Microarchitecture by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Dec;90(12):6508–15.

37. Burghardt AJ, Buie HR, Laib A, Majumdar S, Boyd SK. Reproducibility of direct quantitative measures of cortical bone microarchitecture of the distal radius and tibia by HR-pQCT. Bone. 2010 Sep;47(3):519–28.

38. Mickey RM, Greenland S. The Impact of Confounder Selection Criteria on Effect Estimation. Am J Epidemiol. 1989 Jan 1;129(1):125–37.

39. Youssef P, Brama T, Englert H, Bertouch J. Limited scleroderma is associated with increased prevalence of macrovascular disease. J Rheumatol. 1995 Mar;22(3):469–72.

40. Mangiafico RA, Russo E, Riccobene S, Pennisi P, Mangiafico M, D'Amico F, et al. Increased prevalence of peripheral arterial disease in osteoporotic postmenopausal women. J Bone Miner Metab. 2006 Feb 20;24(2):125–31.

41. von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. Am J Med. 1999;106(3):273–278.

42. van der Klift M, Pols H a. P, Hak AE, Witteman JCM, Hofman A, de Laet CEDH. Bone mineral density and the risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam Study. Calcif Tissue Int. 2002 Jun;70(6):443–9.

43. 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 Jun;29(9):1081–6.

44. Baron M, Lee P, Keystone EC. The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). Ann Rheum Dis. 1982 Apr;41(2):147–52.

45. Brun B, Serup J, Hagdrup H. Radiological changes of the hands in systemic sclerosis. Acta Derm Venereol. 1983;63(4):349–52.

46. La Montagna G, Sodano A, Capurro V, Malesci D, Valentini G. The arthropathy of systemic sclerosis: a 12 month prospective clinical and imaging study. Skeletal Radiol. 2005 Jan;34(1):35–41.

47. Koutaissoff S, Vanthuyne M, Smith V, De Langhe E, Depresseux G, Westhovens R, et al. Hand Radiological Damage in Systemic Sclerosis: Comparison with a Control Group and Clinical and Functional Correlations. Semin Arthritis Rheum. 2011 Apr;40(5):455–60.

48. Ostojić P, Damjanov N. Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. Clin Rheumatol. 2006 Jul;25(4):453–7.

49. Lóránd V, Czirják L, Minier T. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. La Presse Médicale. 2014 Sep;43(10P2):315–28.

50. Ramonda R, Del Ross T, Modesti V, Lorenzin M, Campana C, Punzi L. Erosive hand osteoarthritis and systemic sclerosis: A casual association? Joint Bone Spine. 2012 Oct;79(5):507–9.

51. Kwok WY, Kloppenburg M, Rosendaal FR, van Meurs JB, Hofman A, Bierma-Zeinstra SMA. Erosive hand osteoarthritis: its prevalence and clinical impact in the general population and symptomatic hand osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2011 Jul;70(7):1238–42.

52. Haugen IK, Englund M, Aliabadi P, Niu J, Clancy M, Kvien TK, et al. Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study. Ann Rheum Dis. 2011 Sep 1;70(9):1581–6.

53. Punzi L, Ramonda R, Sfriso P. Erosive osteoarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2004 Oct;18(5):739–58.

54. Resnick D, Greenway G, Vint VC, Robinson CA, Piper S. Selective involvement of the first carpometacarpal joint in scleroderma. Am J Roentgenol. 1978;131(2):283–286.

55. Jergas M, Uffmann M, Escher H, Glüer CC, Young KC, Grampp S, et al. Interobserver variation in the detection of osteopenia by radiography and comparison with dual X-ray absorptiometry of the lumbar spine. Skeletal Radiol. 1994 Apr;23(3):195–9.

56. Virtama P. Uneven distribution of bone minerals and covering effect of non-mineralized tissue as reasons for impaired detectability of bone density from roentgenograms. Ann Med Intern Fenn. 1960;49:57–65.

57. Lachmann E, Whelan M. The Roentgen Diagnosis of Osteoporosis and Its Limitations. Radiology. 1936 Feb 1;26(2):165–77.

58. Omair MA, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Bone disease in systemic sclerosis: outcomes and associations. Clin Exp Rheumatol. 2014 Dec;32(6 Suppl 86):S-28-32.

59. Alekperov RT, Smirnov AV, Toroptsova NV, Kudinsky DM. [Bone mineral density in patients with scleroderma systematica]. Ter Arkh. 2016;88(5):37–42.

60. Corrado A, Colia R, Mele A, Di Bello V, Trotta A, Neve A, et al. Relationship between Body Mass Composition, Bone Mineral Density, Skin Fibrosis and 25(OH) Vitamin D Serum Levels in Systemic Sclerosis. PloS One. 2015;10(9):e0137912.

61. Roux C. Protons pump inhitors use and osteoporosis. Rev Rhum Monogr. 2011 Apr;78(2):98–100.

62. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1980 May;23(5):581–90.

63. Cutolo M, Cerinic MM. Nailfold capillaroscopy and classification criteria for systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2007;25(5):663.

64. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Capillaroscopy. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005 Jun;19(3):437–52.

65. Cutolo M, Sulli, A, Pizzorni, C, Accardo, S. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? Rheumatology. 2006 Oct 1;45(Supplement 4):iv43-iv46.

66. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg. 2007 Jan;45(1):S5–67.

67. Rich K. Toe blood pressure and toe-brachial index. J Vasc Nurs. 2015 Dec;33(4):164–6.

68. Grasu BL, Jones CM, Murphy MS. Use of Diagnostic Modalities for Assessing Upper Extremity Vascular Pathology. Hand Clin. 2015 Feb;31(1):1–12.

69. Modaghegh M-HS, Roudsari B, Hafezi S. Digital pressure and oxygen saturation measurements in the diagnosis of chronic hemodialysis access-induced distal ischemia. J Vasc Surg. 2015 Jul;62(1):135–42.

**Annexe 1** : Score de Rodnan modifié

| | DROIT | | | | GAUCHE | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Doigts | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| Mains | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| Avant-bras | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| Bras | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| Cuisses | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| Jambes | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| Pieds | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Face | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| Face antérieure du thorax | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| Abdomen | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |

Ce score évaluant 17 points du corps par la simple palpation cutanée l'importance de son épaississement :

0 = épaisseur cutanée normale

1 = épaississement minime

2 = épaississement modéré

3 = épaississement sévère

Il s'agit d'un score non invasif, facile à réaliser, validé comme marqueur pronostique par plusieurs études (Clements *et al.*, 1993).

**Annexe 2** : Score de sévérité de ScS modifié de Medsger 2003

| Organes | Stade 0 (normal) | Stade 1 (faible) | Stade 2 (modéré) | Stade 3 (sévère) | Stade 4 (terminal) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1-Etat général | Perte de poids < 5%; Ht > 37.0%+; Hb 12.3+ g/dl | Perte de poids 5.0-9.9 % ; Ht 33.0-36.9% ; Hb 11.0-12.2 g/dl | Perte de poids 10.0-14.9 % ; Ht 29.0-32.9% ; Hb 9.7-10.9 g/dl | Perte de poids 15.0-19.9 %; Ht 25.0-28.9% ; Hb 8.3-9.6 g/dl | Perte de poids 20+ % ; Ht < 25.0% ; Hb < 8.3 g/dl |
| 2-Vasculaire périphérique | Pas de Raynaud ; Raynaud ne nécessitant pas de traitement | Raynaud nécessitant un traitement vasodilatateur | Cicatrices pulpaires ponctuelles | Ulcérations digitales | Gangrène digitale |
| 3-Peau | Score de Rodnan modifié : 0-10 | Score de Rodnan modifié : 11-14 | Score de Rodnan modifié : 15-29 | Score de Rodnan modifié : 30-39 | Score de Rodnan modifié : 40+ |
| 4-Articulations et tendons | Distance index-paume : 0-0.9 cm | Distance index-paume : 1,0-1,9 cm | Distance index-paume : 2.0-3.9 cm | Distance index-paume : 4.0-4.9 cm | Distance index-paume : 5.0+ cm |
| 5-Muscles | Force musculaire proximale normale | Force musculaire proximale peu altérée | Faiblesse musculaire proximale modérée | Faiblesse musculaire proximale sévère | Nécessité d'aide pour déambuler |
| 6-Tube digestif | Radiographies oeso-gastriques et du grêle normales | Hypopéristaltisme et anomalie de transit du grêle | Nécessité d'antibiotique pour pullulation microbienne | Malabsorption ; épisodes de pseudo-obstruction | Nécessité d'hyperalimentation artificielle |
| 7-Poumons | DLCO > 80%; CVF > 80%; Pas de fibrose à radiographie pulmonaire ; PAPs < 35 mmHg | DLCO 70-80%; CVF 70-69%; Râles crépitants des bases ; Fibrose sur radiographie pulmonaire ; PAPs 35-49 mmHg | DLCO 50-69%; CVF 50-69%; PAPs 50-64 mmHg | DLCO < 50% ; CVF < 50%; PAPs > 65 mmHg | Nécessité d'une oxygénothérapie |
| 8-Cœur | ECG normal, FEVG > 50% | ECG : trouble de conduction, FEVG 45-49% | ECG : arythmies, FEVG 40-44% | ECG : arythmies requérant un traitement, FEVG 30-40% | Insuffisance cardiaque, FEVG < 30% |
| 9-Reins | Pas de crise rénale, créatininémie < 13 mg/l | Crise rénale avec créatininémie < 15 mg/l | Crise rénale avec créatininémie 15-24 mg/l | Crise rénale avec créatininémie 25-50 mg/l | Crise rénale avec créatininémie > 50 mg/l ou nécessité de dialyse |
| Ht : Hématocrite ; Hb : Hémoglobine ; DLCO: diffusing capacity for carbon monoxide, % predicted ; CVF : Capacité vitale forcée, % predicted ; PAPs : Pression artérielle pulmonaire systolique estimée à l'échographie doppler ; FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche; ECG : électrocardiogramme | | | | | |

**Annexe 3** : Questionnaire concernant les ulcères digitaux

*QUESTIONNAIRE ULCERES DIGITAUX*

Avez-vous déjà eu des plaies des doigts au cours de la *dernière* saison hivernale, entre début novembre et fin mars ?

□ Oui

□ Non

Si oui :

Combien de plaies avez-vous eu **sur les bouts des doigts (pulpes)** ?

□ Je ne sais plus.

□ aucune

□ une

□ 2 à 4

□ 5 à 6

□ plus que 6 plaies au cours de la *dernière* saison hivernale.

Combien de plaies avez-vous eu **sur le dos des doigts** ?

□ Je ne sais plus.

□ aucune

□ une

□ 2 à 4

□ 5 à 6

□ plus que 6 plaies au cours de la *dernière* saison hivernale.

Avez-vous déjà eu des UD ?

Si oui, sur quels doigts ?

**Annexe 4 :** Détails sur le scanner périphérique quantitatif à haute résolution (HR-pQCT) :

Le HR-pQCT, utilisé à l'heure actuelle seulement à des fins de recherche, permet d'accéder à une évaluation de la densité volumique mais aussi des paramètres de microarchitecture de l'os trabéculaire et cortical.

L'altération d'un des paramètres de microarchitecture osseuse mesurés par le HR-pQCT peut réduire la résistance osseuse sans qu'une modification significative de la densité minérale osseuse ne soit détectée.

Le HR-pQCT n'est pas plus irradiant que l'absorptométrie biphotonique à rayons X, avec une irradiation inférieure à 5 µSv.

**Annexe 5** : Avis favorable du CPP

CPP Tours
Région Centre Ouest-1

**Comité de Protection des Personnes**
**TOURS - Région Centre - Ouest 1**
http:// cpp.med.univ-tours.fr

**Dr Philippe BERTRAND**
Président ✆ 02-47-47-80-79
E-mail : bertrand@med.univ-tours.fr
**Mme Bettina MALIVOIR**
Vice-Présidente ✆ 02-47-47-86-25
**Mme Marie-Pierre ADAM**
Secrétaire Générale ✆ 02-54-23-33-10
**Mme Catherine ROUSSEL**
Secrétaire Générale ✆ 02-47-47-97-89
**M. Hervé GUYOT**
Trésorier

**Secrétariat Administratif**
Mme Gaëlle BENHARRAT
*Tél. :* 02-47-47-82-21
*Fax :* 02-47-47-84-39
*E-Mail :* cpp@med.univ-tours.fr

Madame Marie MULLER
Direction de la recherche
Hôpital Porte Madeleine
1, rue Porte Madeleine
BP 2439
45032 ORLÉANS Cedex 1

Tours, le 28 mars 2012

**Dossier CPP n ° 2012-R1**
**Réf. étude : SCLEROS**
**N° ID RCB : 2012-A00040-43**
**Investigateur : Dr E. LESPESSAILLES, CHR ORLÉANS**
**CC : AFSSAPS-DEMEB**

Madame,

Le Comité de TOURS, dans sa séance du 27 mars 2012, a étudié en **2e soumission** le protocole intitulé :

◆ ***Analyse descriptive de l'atteinte osseuse focale systémique chez les patientes sclérodermiques. Étude SCLEROS.***

**Le Comité donne un Avis Favorable.**

Respectueusement.

**Le Président,**

**Docteur Philippe BERTRAND**

**Annexe 6** : Lettre d'information envoyée aux patientes

# LETTRE D'INFORMATION DES PATIENTES

Pour la **Recherche Interventionnelle** biomédicale **sans médicament**, en conformité avec le code de la santé publique, titre II du livre premier relatif aux recherches biomédicales.

| **Investigateur principal :** | **Identité du promoteur :** |
|---|---|
| Dr. Eric LESPESSAILLES | Direction de la recherche clinique |
| CHR Orléans, IPROS | CHR Orléans, |
| 1 rue Porte Madeleine – BP 2439 | 1 rue Porte Madeleine – BP 2439 |
| 45032 ORLEANS CEDEX 1 | 45032 ORLEANS CEDEX 1 |
| eric.lespessailles@chr-orleans.fr | |

Les médecins rhumatologues Dr Eric LESPESSAILLES, Dr Stéphanie RIST, Dr Adelheid MÜLLER, et Mathilde MAROT (interne en DES de Rhumatologie), ainsi que les médecins dermatologues Dr Eric ESTEVE et Dr Guido BENS vous proposent de participer à l'étude SCLEROS.

L'objectif principal de cette étude est de décrire la prévalence de l'ostéoporose chez les patientes sclérodermiques. De plus, la microarchitecture osseuse va être analysée de façon descriptive. Il s'agit d'une étude transversale, monocentrique, réalisée au CHR d'Orléans.

Pour participer à l'étude, il faut être une femme majeure, atteinte de sclérodermie.

Au cours de cette étude, les examens suivants sont proposés :

- Examens systématiques dans le bilan de votre maladie :
  - Prise de sang de 54 ml environ réalisée par une IDE (venir à jeun) ; 24 ml seront congelés pendant toute la durée de l'étude. Cela permettra éventuellement de rechercher de nouveaux paramètres biologiques impliqués dans le remodelage osseux, pouvant être développés d'ici la fin de l'étude. Ces prélèvements seront détruits par incinération à la fin de notre étude.
  - Examen clinique habituel
  - 2 questionnaires d'évaluation de la maladie
  - Capillaroscopie

- Examens spécifiques dans le cadre de notre étude :
  - Ostéodensitométrie osseuse
  - Echographie doppler artérielle des membres supérieurs
  - Radiographie numérique à haute résolution: BMA (D3A Medical Systems) des poignets et mains
  - Scanner périphérique à haute résolution HR-pQCT étudiant la micro architecture du radius, de la main et du tibia
  - Photographies des mains pour l'évaluation d'éventuels ulcères digitaux

Ces examens nécessiteront une hospitalisation en hôpital de jour soit dans le service de Rhumatologie de l'Hôpital la Source, soit dans celui de Dermatologie de l'Hôpital Porte Madeleine, selon le site hospitalier dans lequel vous serez recrutée. Une partie des examens se fera à la Source et l'autre partie à la Madeleine. Un transport sera donc nécessaire pour se rendre d'un Hôpital à l'autre ; il sera financé par le CHR d'Orléans.

Les examens que nous vous proposons sont particulièrement peu irradiants. L'ensemble : ostéodensitométrie osseuse, BMA et HR-pQCT représente une irradiation de l'ordre de 70 à 80 µSv.

Ces examens avec rayonnements ionisants exposent donc à de faibles doses effectives puisque selon la Direction Générale de la Sûreté Nucléaire et de la Radioprotection, une radiographie du bassin expose quand à elle à une irradiation de 1200 µSv.

Ainsi, il n'y a pas de risque à prévoir.

La prise de sang est un examen invasif classique qui est réalisé par du personnel compétent. Cette prise de sang peut engendrer une douleur et un hématome.

Tous les examens sont au frais du centre de recherche de l'IPROS (Equipe d'accueil universitaire I3MTO) et du CHRO. Cette étude ne suscitera aucune dépense pour vous.

Pour participer à cette étude vous devez être affiliée ou bénéficiaire d'un régime de la sécurité sociale, et ne pas participer à une autre étude.

Vous pouvez décider de participer ou d'arrêter cette étude à tout moment, sans avoir à vous justifier et sans conséquence pour vous.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle Dr LESPESSAILLES vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en oeuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie, ainsi que, dans la mesure ou ces données sont nécessaires à la recherche, vos origines ethniques ou des données relatives à votre vie sexuelle, seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code, vos initiales et votre date de naissance. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur

confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères, à d'autres entités du CHR d'Orléans. Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également 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 dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

L'étude a été déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Une assurance a été souscrite par le promoteur de l'étude, le CHR Orléans.

Cette étude de recherche biomédicale a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes en recherche biomédicale (CPP) de Tours, dossier n° 2012-R1.

**Vu, le Directeur de Thèse**

04/04/2017

**Vu, le Doyen**
**De la Faculté de Médecine de Tours**
**Tours, le**

## JACQUET Lucie, épouse ATLAN

63 pages – 8 tableaux – 3 images – 6 annexes – 1 figure


**Résumé :**

**Introduction :** Les patientes sclérodermiques présentent des perturbations vasculaires et un risque accru d'ostéoporose. L'objectif principal était de mettre en évidence un lien entre l'altération de la structure osseuse, mesurée par scanner périphérique quantitatif à haute résolution (HR-pQCT), et les anomalies macro-vasculaires, objectivées par la mesure d'index de pression systolique (IPS) digito-brachial, au niveau de la main sclérodermique. Les critères secondaires étaient la recherche d'une association entre paramètres osseux et paramètres micro-vasculaires.

**Méthodes** : Nous avons réalisé une étude transversale monocentrique chez des patientes sclérodermiques. L'atteinte macrovasculaire était évaluée par l'IPS digito-brachial mesuré par laser doppler aux IIème et IVème doigts, considéré comme pathologique si ≤ 0,7. L'atteinte microvasculaire était analysée par le score de Cutolo sur vidéocapillaroscopie péri-unguéale, considéré sévère si stade ≥ II, et par le score d'atteinte artérielle périphérique extrait du score de Medsger. Les densités minérales osseuses volumétriques (DMOv) ainsi que les paramètres de microarchitecture osseuse étaient mesurés par HR-pQCT à l'extrémité distale du radius.

**Résultats** : 33 patientes sclérodermiques ont été inclues. En analyse univariée, la diminution de la DMOv corticale était associée de façon significative à un IPS digito-brachial ≤ 0,7 au IIème doigt (p=0.004), à un IPS digito-brachial ≤ 0,7 au IVème doigt (p=0.002), ainsi qu'à un stade de Cutolo ≥ II (p=0.008). En analyse multivariée, les valeurs basses de DMOv corticale étaient associées à un IPS digito-brachial ≤ 0,7 au IVème doigt, à l'âge et à un stade de Cutolo ≥ II ($R^2$ ajusté=0.58; p=<0.001). Les valeurs basses de l'épaisseur corticale étaient associées à un IPS digito-brachial ≤ 0,7 au IVème doigt, un stade de Cutolo ≥ II et l'âge ($R^2$ ajusté=0.49; p=<0.001). Les valeurs basses de l'épaisseur des travées étaient associées à un IPS digito-brachial ≤ 0,7 au IVème doigt ($R^2$ ajusté=0.29; p=0.001).

**Conclusion** : Notre étude a mis en évidence un lien entre les anomalies vasculaires et les altérations du tissu osseux mesurées à la main chez des patientes sclérodermiques.



**Mots clés :** sclérodermie systémique – High-Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography – microarchitecture osseuse – vasculopathie – vidéocapillaroscopie – index de pression systolique digito-brachial


**Jury :**

| | |
|---|---|
| Président du Jury : | Professeur Philippe GOUPILLE |
| Directeur de thèse : | Docteur Eric LESPESSAILLES |
| Membres du Jury : | Professeur Denis MULLEMAN |
| | Professeur Laurent MACHET |
| | Docteur Jérôme AVOUAC |

Date de soutenance : 24 mai 2017