



**HAL**  
open science

# Relation entre calcifications articulaires et vasculaires dans une population de 77 patients atteints de sclérodermie systémique

Elodie Bauer

► **To cite this version:**

Elodie Bauer. Relation entre calcifications articulaires et vasculaires dans une population de 77 patients atteints de sclérodermie systémique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. hal-01732382

**HAL Id: hal-01732382**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732382v1>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

## **THÈSE**

Pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée  
En Rhumatologie

Par

**Elodie BAUER**

Le 30 octobre 2015

**Relation entre calcifications articulaires et vasculaires  
dans une population de 77 patients atteints de sclérodermie systémique**

Examineurs de la thèse :

Président : Madame le Professeur CHARY-VALCKENAERE

Juges : Monsieur le Professeur SCHMUTZ  
Monsieur le Professeur CHABOT  
Monsieur le Professeur LOEUILLE (Directeur de Thèse)  
Madame le Docteur KAMINSKY-DEIBENER  
Monsieur le Docteur MANDRY  
Monsieur le Docteur HUTTIN



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUUEL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Dr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*Etudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume GAUCHOTTE

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Universitarisation des professions paramédicales :* Pr Annick BARBAUD

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Chantal KOHLER

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGÉ - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -

François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de

LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre

GAUCHER

Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET

Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre

LANDES

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS

Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise

MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN

- Gilbert PERCEBOIS

Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - François PLENAT - Jean-Marie POLU -

Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel

RENARD - Jacques ROLAND

René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

## **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE  
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeur Philippe HARTEMANN - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE  
Professeur Alain LE FAOU – Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN  
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

---

---

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### **42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### **43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)**

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

### **44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

#### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

### **45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)**

Professeure Marie MACHOUART

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

### **46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

#### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

### **47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT  
Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT  
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE  
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN  
Professeure Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo CAMENZIND

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS  
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET  
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

- **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

- **MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)**

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim

OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))**

Docteure Anne DEBOURGOGNE (sciences)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)**

Docteure Sandrine HENARD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

Docteure Nelly AGRINIER

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))**

Docteur Aurore PERROT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))**

Docteure Lina BOLOTINE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'Urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'Urgence ; Addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD (stagiaire)

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Docteur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Docteure Laure JOLY



**55<sup>ème</sup> Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

**MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteure Elisabeth STEYER

=====

- **MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

- **MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

- **DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# Remerciements

---

**Un hommage tout particulier au Professeur Pierre Kaminsky qui a donné son accord pour la réalisation de cette étude.**

**Nous remercions tout le service de médecine interne qui m'a permis de concrétiser ce travail.**

**A notre Maître et Président de thèse,**

**Madame le Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE,**

**Professeur de Rhumatologie**

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury et de juger notre travail. Nous vous remercions de nous avoir fait partager vos connaissances tant sur le plan clinique que sur celui de l'imagerie, ainsi que pour votre rigueur et esprit de synthèse. Fidèles depuis l'externat, nous vous sommes reconnaissants de la qualité de votre enseignement, de l'intérêt que vous portez à l'amélioration de nos travaux de présentations écrites, orales et de nous pousser à donner le meilleur de nous-même.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

**A notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ,**

**Professeur de Dermatologie,**

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger notre travail. Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à notre travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur François CHABOT,**

**Professeur de Pneumologie,**

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger notre travail.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à notre travail, ainsi que pour vos encouragements, réponses et conseils.

Nous avons également apprécié vos qualités pédagogiques en cours et en conférences depuis le début de nos études.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A notre Maître et Directeur de Thèse**

**Monsieur le Professeur Damien LOEUILLE,**

**Professeur de Rhumatologie,**

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger notre travail après l'avoir dirigé. Vous avez été à nos côtés pour nos formations, nos diplômes interuniversitaires de podologie, d'échographie ostéo-articulaire.

C'est un plaisir de travailler à vos côtés car vous êtes passionné, toujours à l'écoute et vous nous transmettez votre motivation pour la recherche. Nous avons apprécié votre générosité, votre disponibilité (même pendant vos week-ends d'astreinte), vos encouragements et nous avons été très attentifs à vos conseils.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A notre Juge,**

**Madame le Docteur KAMINSKY-DEIBENER,**

**Docteur en Médecine Interne**

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger notre travail.

Nous avons apprécié pendant ces six derniers mois votre gentillesse et humanité avec les patients.  
Nous vous remercions pour votre attention et pour vos bons conseils.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

**A notre Juge,**

**Monsieur le Docteur Damien MANDRY,**

**Docteur en Radiologie**

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger notre travail.

Nous avons apprécié votre motivation et disponibilité pour pouvoir réaliser ce travail. Nous avons pu bénéficier de votre expérience dans le domaine de l'imagerie. Nous vous sommes également reconnaissants pour votre aide pour nous faire progresser vers un travail de recherche.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.



**A notre Juge,**

**Monsieur le Docteur Olivier HUTTIN,**

**Docteur en Cardiologie**

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger notre travail. Nous avons apprécié votre motivation, votre dynamisme et disponibilité afin de pouvoir réaliser ce travail. Vous nous avez partagé des données indispensables.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

### **A monsieur le Docteur Patrice PERE, Docteur en Rhumatologie,**

Je vous remercie de transmettre vos grandes connaissances cliniques, et d'imagerie grâce à vos quizz mémorables et pour votre humour qui marque notre passage en hospitalisation de jour.

### **A mes Maîtres d'internat,**

Monsieur le Professeur Roland Jaussaud	Professeur en Médecine Interne
Madame le Docteur Nadine Paillot	Docteur en Pneumologie
Monsieur le Docteur Pascal Delatte	Docteur en Médecine Physique et Réadaptation
Madame le Docteur Marie-Hélène Schumacher	Docteur en Médecine Interne
Monsieur le Docteur Yves Deblais	Docteur en Rhumatologie

### **Et à leurs collaborateurs,**

Shirine Mohamed, Marie Heymonet, Professeur Jean-Dominique De Korwin, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler dans le service de Médecine Interne au CHU de Nancy,

Anca Pasteanu avec qui j'ai partagé de très bons moments en Rhumatologie à Briey,

Marc Auburtin, Isabelle Beguinot, Céline Robert de la Médecine Interne à Epinal dont je garde de très bons souvenirs

Nathalie Voirand, Francine Poissenot qui m'ont fait partager leur enthousiasme et leur passion dans le service de MPR à Bar-le-Duc.

### **A mes chefs de clinique du service de Rhumatologie**

Carole Salmon qui a été ma chef de clinique mais également collègue dans notre belle équipe de DIU de podologie, et avec qui en plus de l'enseignement de rhumatologie, j'ai reçu un enseignement culinaire de choux à la crème, et de billard.

Emmanuel Spitz qui a été très disponible et bienveillant, qui nous manque depuis son installation en Alsace.

Sophie Leclerc-Jacob, pour sa gentillesse et nos confidences.

### **A mes co-internes et plus particulièrement à**

Clémence ma confidente, merci pour ton aide, ton soutien. Inséparables pour nos DIU, nos congrès et même pour partir en stage de surf...merci d'être mon amie. Rémy, qui m'appelle « ma didouille » depuis ma première année de médecine, merci pour ton aide pour la préparation à l'ECN, et pour tous tes conseils. Guillaume Bron pour tous nos fous rires !

Merci à Marion, Racha, Julian, Amrane et Nicolas.

Et à Sabine, Valérie, Paul et Marc pour leur soutien et gentillesse pendant ce dernier semestre avec qui j'ai adoré partager connaissances, expériences et je suis fier d'avoir avec vous un surnom de « super-héros ».

**A tout le Service de Rhumatologie de Nancy** : infirmières, cadres de santé, aides-soignantes, agents de services hospitaliers, secrétaires (nos petits déjeuners, gouters, nos sorties loto, bowling, courses de la Saint Nicolas, Color run et duo musical...) et toutes les autres personnes qui y interviennent et je remercie les amies que j'ai pu y rencontrer.

**Aux Docteurs Deblais et Pasteau** de m'avoir accordé leur confiance pour effectuer des remplacements dans leur cabinet, de m'avoir permis de découvrir le libéral et de progresser.

**A mes parents**, c'est avec beaucoup d'émotions que j'écris ce paragraphe, merci pour vos encouragements tout au long de mes études, pour votre présence dans mes moments de doute, et votre aide si précieuse (...et oui papa même pour m'aider à compter les calcifications dans les tableaux lors du recueil de données, ou perforer les nombreux articles imprimés pour la bibliographie et Maman toi qui aime peindre, tu verras dans ce travail que j'ai quelque part utiliser ta fibre artistique pour dessiner avec 4 couleurs différentes les calcifications vasculaires.... Vous m'avez gâtée et sans vous je ne serais pas là... Merci pour tout !

**A Damien** avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler lors de son passage en tant qu'infirmier en rhumatologie, qui est devenu à présent mon ami et qui m'a fait rencontrer Paul.

**A Paul**, merci d'avoir été à mes côtés cette année, notre première année, merci de m'avoir fait redécouvrir la musique et aidé à intégrer l'Orchestre Symphonique Universitaire de Lorraine. C'est à mon tour de t'accompagner pour ta thèse et puis... aussi longtemps que tu le voudras par la suite.

**A ma famille**, mon tonton Raymond qui m'a toujours soutenue, mon parrain et ma marraine, et j'ai une pensée pour Anne-Catherine à qui je pense même si elle est sur un autre continent et pour mes filleules Camille et Clémentine, avec qui j'aimerais passer plus de temps.

**A Mélanie**, nos séjours à l'internat de Bar le Duc et d'Epinal nous ont rapprochés, on a continué à voyager ensemble en vacances, toujours d'accord l'une avec l'autre, jusqu'à mettre la même robe sans se concerter...j'espère qu'on restera des amies toujours aussi proches.

**A mes amis de longue date et chers à mon cœur**, Edwige qui m'a toujours soutenue, Matthieu, Alex , Anne, Séverine et Aurélien, merci pour vos barbecues, soirées, nos brunch, et vos encouragements, j'ai toujours pu compter sur vous.

# SERMENT

---

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

# Abréviations

---

Ac : Anticorps

AAN : Anticorps antinucléaires

DMARDs : Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs

ETT : Echographie transthoracique

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

IPD : InterPhalangienne Distale

IPP : InterPhalangienne Proximale

IT : Insuffisance Tricuspidienne

MCP : MétaCarpoPhalangienne

PAPo : Pression Artérielle Pulmonaire Occluse

PAPm : Pression Artérielle Pulmonaire Moyenne

PAPs : Pression Artérielle Pulmonaire Systolique

PCI : Produit de Contraste Iodé

PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse

PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique

PIC : Pneumopathie Interstitielle Commune

ScS : Sclérodemie Systémique

ScScl : Sclérodemie Systémique Cutanée Limitée

ScScd : Sclérodemie Systémique Cutanée Diffuse

ROI : Region Of Interest

TAP : Thoraco Abdomino Pelvien

UD : Ulcères digitaux

# Table des matières

---

<b>1<sup>ère</sup> partie : Mise au point : La Sclérodermie Systémique</b>	<b>23</b>
I. Définition	23
II. Epidémiologie	23
III. Etiologies	23
IV. Physiopathologie	24
V. Critères de classification	26
VI. Les manifestations	26
a. Le phénomène de Raynaud	26
b. Atteinte cutanéomuqueuse	27
c. Atteinte rénale	28
d. Atteinte cardiaque et vasculaire	29
e. HTAP	30
f. Atteinte pulmonaire	30
g. Atteinte digestive	31
h. Atteinte rhumatologique	31
VII. Traitement	33
VIII. Pronostic vital et fonctionnel	35
IX. Contacts	35
X. Références	36
<b>2<sup>ème</sup> partie : Etude personnelle</b>	<b>41</b>
I. Introduction	43
II. Patients et méthodes	44
a. Population	44
b. Evaluation des calcifications radiographiques des mains	44
c. Evaluation des calcifications scanographiques rachidiennes	45
d. Evaluation des calcifications vasculaires aortiques	45
e. Evaluation échocardiographique	46
f. Analyse statistique	46
III. Résultats	
a. Population	46

b. Evaluation des calcifications radiographiques des mains	48
c. Evaluation des calcifications scanographiques rachidiennes	49
d. Evaluation des calcifications vasculaires scanographiques de l'aorte	50
e. Evaluation échocardiographique	51
f. Evaluation de la relation entre calcifications articulaires et vasculaires	53
g. Caractéristiques cliniques et biologiques des patients atteints de ScS présentant des calcifications articulaires et/ou vasculaires	53
h. Facteurs pronostiques des patients atteints de ScS présentant des calcifications articulaires et/ou vasculaires	53
IV. Discussion	54
V. Références	57



# 1<sup>ère</sup> partie : La Sclérodermie Systémique

---

## I. Définition :

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie multisystémique grave et invalidante caractérisée par des phénomènes vasculaires, dysimmunitaires et fibroblastiques.

Deux formes cliniques principales de sclérodermie systémique ScS sont actuellement identifiées : d'une part, les formes cutanées limitées ScScl (atteinte de la peau du visage et de l'extrémité des membres en aval des coudes et des genoux), d'autre part, les formes cutanées diffuses ScScd (atteinte de la peau au niveau de la racine des membres et du tronc). La diversité des formes cliniques et l'existence de formes sans atteinte cutanée (sclérodermie systémique sine scleroderma) suggère une possible sous-estimation de l'incidence et de la prévalence réelle de la maladie.

A noter, que la sclérodermie localisée est une forme purement dermatologique : sclérodermie linéaire ou en bandes ou en plaques appelées « morphées ».

## II. Epidémiologie :

La sclérodermie systémique (ScS) touche avec prédilection la femme entre 45 et 64 ans. Cette connectivite a une distribution mondiale. En France, la prévalence de la ScS est estimée entre 6000 et 8000 patients (158/million d'habitants).

## III. Etiologies :

Comme pour de nombreuses affections dites multifactorielles, c'est l'interaction d'événements environnementaux, professionnels avec un terrain génétique de susceptibilité qui contribuent au développement de cette maladie. Le rôle de la silice est maintenant admis (5 études cas-témoins depuis 1995), avec une reconnaissance professionnelle dans le cadre du tableau 25 bis. Les études cas-témoins récentes sont en faveur d'une responsabilité d'autres toxiques, principalement les solvants. (1-5) Certains toxiques pourraient influencer la sévérité de la maladie. (4) Ces résultats incitent à un dépistage systématique des expositions toxiques afin de mettre en place des mesures préventives, de proposer un reclassement professionnel, et un suivi plus strict des patients exposés.

La composante génétique est polygénique, de larges cohortes et des études d'associations ciblées ou pan-génomiques ont identifié un certain nombre de facteurs de susceptibilité et mettent en avant des acteurs et des voies biologiques participant à l'auto-immunité. Le rôle de nouveaux gènes et de nouvelles voies physiopathologiques pourront être mis à jour en augmentant la taille des échantillons des analyses en précisant les différents phénotypes de la maladie et en développant des modèles animaux encore plus proches de la ScS. (6,7)

## IV. Physiopathologie

La ScS se caractérise par des dommages vasculaires avec une extravasation de cellules inflammatoires (lignée monocyttaire, suivie d'un infiltrat lymphocytaire) avec un entretien par les cytokines pro inflammatoires, puis les fibroblastes sont activés à l'origine de la pathologie fibrotique caractéristique de la ScS.

L'atteinte vasculaire est due à l'activation des cellules endothéliales, liée à l'expression de molécules d'adhésion cellulaire. L'endothélium altéré se caractérise par une perméabilité et vasoréactivité accrues, un déséquilibre entre facteurs hémostatique et fibrinolytiques, l'activation des plaquettes, et la croissance de la paroi vasculaire altérée. Les lésions surviennent essentiellement au niveau des capillaires et des microvaisseaux. La fibrose est due à la synthèse de matrice extracellulaire excessive (dépôt de collagène I, III, fibronectine, fibrilline 1) sous la dépendance de facteurs de croissance avec un échappement ou une résistance au phénomène d'apoptose des fibroblastes hyperactifs dépendant du TGF $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$ ) entraînant une réparation anormale des tissus endommagés. Il n'y aurait pas une production excessive de TGF $\beta$ , mais un dérèglement de la synthèse de ses récepteurs, ce qui favoriserait une activation autocrine. Le TGF $\beta$  est produit par les trois principales cellules impliquées dans la physiopathologie de la maladie : les lymphocytes T, les cellules endothéliales et les fibroblastes eux-mêmes (Figure 1). Parmi les cytokines libérées, l'IL17 et le TNF $\beta$  agissent sur la cellule endothéliale, favorisant le recrutement de cellules inflammatoires dans les territoires périvasculaires, aboutissant au développement de la microangiopathie volontiers thrombotique, parfois aberrante (mégacapillaires) et fibrosante. L'incapacité à résoudre l'inflammation et la réparation de tels dommages micro vasculaires entraîne l'entretien du processus fibrotique conduisant à un remodelage persistant du tissu conjonctif, à la prolifération de l'intima, et de la fibrose adventitielle. (6–8)

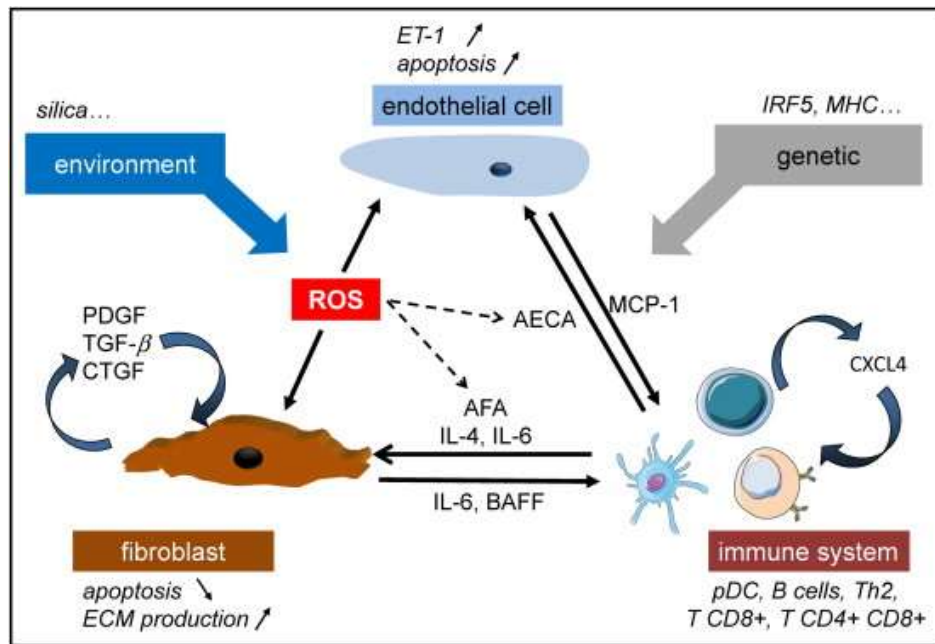



Figure 1. Physiopathologie de la sclérodémie systémique.

AECA: anti-endothelial cell antibodies; AFA: anti-fibroblast antibodies; BAFF: beta cell activated factor; CTGF: connective tissue growth factor; ECM: extracellular matrix; ET-1: endothelin-1; IL: interleukin; IRF-5: interferon response factor 5; MCP-1: monocyte chemotactic protein 1; MHC: major histocompatibility complex; pDC: plasmacytoid dendritic cells; PDGF: platelet derived growth factor; ROS: reactive oxygen species; TGF-β: transforming growth factor β.

## V. Critères de classification de la sclérodermie systémique de l'ACR/EULAR 2013



Item	Sous-item	Points
Épaississement de la peau des deux mains s'étendant en proximal des articulations métacarpophalangiennes ( <i>critère suffisant</i> )	—	9
Épaississement de la peau des doigts ( <i>compter seulement le pointage le plus élevé</i> )	Doigts gonflés	2
	Sclérodactylie digitale (distale aux articulations métacarpophalangiennes, mais proximale à l'interphalangienne proximale)	4
Lésions des bouts des doigts ( <i>compter seulement le pointage le plus élevé</i> )	Ulcères digitaux	2
	Cicatrices pulpaire	3
Télangiectasies	—	2
Anomalies des capillaires du pli de l'ongle	—	2
Hypertension artérielle pulmonaire et/ou maladie pulmonaire interstitielle ( <i>le pointage maximal est 2</i> )	Hypertension artérielle pulmonaire	2
	Maladie pulmonaire interstitielle	2
Phénomène de Raynaud	—	3
Anticorps particuliers (anticentromere, anti-topoisomerase I [anti-SCL70], anti-RNA polymérase III) ( <i>le pointage maximal est 3</i> )	Anticentromere	3
	Anti-topoisomerase I	
	Anti-RNA polymérase III	

Figure 2 : Critères de classification de la sclérodermie systémique de l'ACR/EULAR 2013

Dans cette classification, un score de 9 points permet de définir un patient comme présentant une ScS en l'absence d'une autre connectivite ou d'un syndrome sclérodermique (ex: fasciite de Shulman, dermopathie néphrogénique fibrosante...). La sensibilité et la spécificité de ces nouveaux critères évalués sur les populations tests étaient de 91 % et 92 % respectivement contre 75 % et 72 % pour les anciens critères ACR 1980.(9)

## VI. Les manifestations :

### a. Le phénomène de Raynaud

C'est habituellement le premier signe de la maladie. Il s'observe dans plus de 95 % des cas, précédant les autres signes de plusieurs mois voire de plusieurs années.

C'est la première expression de l'altération vasculaire endothéliale. L'examen minutieux de la sertissure de l'ongle permet fréquemment d'observer les mégacapillaires parfois visibles à l'œil nu.

Ce phénomène de Raynaud est bilatéral, et, peut toucher les pieds. Le risque est la survenue d'une ischémie pulpaire prolongée, d'un ulcère digital voir d'une gangrène digitale.

La capillaroscopie péri-unguéal est une technique simple et non invasive de visualisation des capillaires cutanés superficiels par microscope optique. Elle permet d'observer la morphologie des capillaires, leur densité, la présence d'hémorragie. Dans la ScS, trois stades sont décrits selon Cutolo et coll: (10,11)

-Stade précoce : peu de mégacapillaires, d'hémorragie et pas de perte capillaire;

-Stade actif : nombreux mégacapillaires, hémorragies, peu ou pas de perte capillaire;

-Stade tardif : peu de mégacapillaires et d'hémorragies, plages désertes nombreuses et étendues, capillaires ramifiés, néo-angiogénèse.



Figure 3 : Capillaroscopie : critères de Cutolo.

#### b. Atteinte cutanéomuqueuse

La sclérodactylie est une infiltration scléreuse des doigts qui prennent un aspect boudiné et infiltré puis progressivement une rétraction en flexion des doigts (signe de la prière) est observée.

Selon l'extension de cette sclérose, on parle de ScS cutanée limitée ou de ScS cutanée diffuse. L'extension cutanée s'évalue par le score de Rodnan modifié. (12)

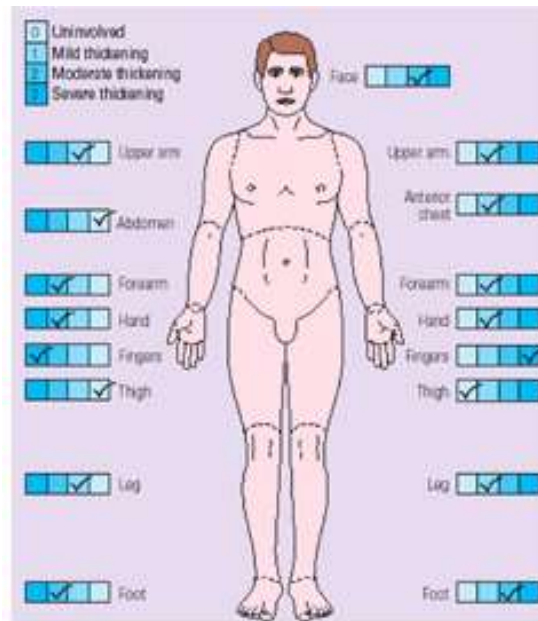


Figure 4 : Score de Rodnan modifié

Ce score est un bon reflet de l'extension de la fibrose dermique et constitue un élément pronostique.

Les ulcérations digitales pulpaire vont laisser une cicatrice pulpaire cupuliforme dénommée par les anglosaxons «pitting scar». L'ischémie digitale peut entraîner une gangrène distale.

Les calcifications sous-cutanées (calcinose) touchent volontiers les extrémités digitales, mais peuvent avoir d'autres localisations péri-articulaires comme les coudes, les genoux. Ces calcifications peuvent s'ulcérer à la peau.

La présence de télangiectasies témoigne de la prolifération anarchique des cellules endothéliales. Elles se situent surtout sur les paumes des mains, le visage, les lèvres, la langue et le décolleté.

Le syndrome sec buccal n'est pas rare, soit lié à des lésions de fibrose et/ou d'atrophie des glandes salivaires, soit lié à un syndrome de Gougerot-Sjögren associé.

### c. Atteinte rénale

La crise rénale aiguë sclérodermique est une complication redoutable, la conséquence d'une prolifération de cellules endothéliales, de cellules musculaires lisses vasculaires et de myofibroblastes entraînant un épaississement de l'intima des artères de petits et moyens calibres du parenchyme rénal. La forme de ScS cutanée diffuse évoluant depuis moins de 4 ans, et la présence d'anticorps antinucléaires de spécificité anti-ARN polymérase III s'accompagnent d'un risque accru de crise rénale. La corticothérapie à forte dose (> 15mg/j) est un facteur précipitant maintenant bien reconnu. (13) Le pronostic de la crise rénale sclérodermique a été amélioré par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

#### d. Atteinte cardiaque et vasculaire

L'atteinte cardiaque au cours de la ScS est fréquente, souvent asymptomatique et avec un pronostic péjoratif. L'atteinte primitive peut conduire à une myocardopathie fibrosante, une atteinte péricardique, des troubles de la conduction ou du rythme ; les atteintes pulmonaires et rénales peuvent engendrer une cardiopathie secondaire.

L'atteinte myocardique peut être systolique, diastolique ou globale. Elle semble due à des phénomènes d'ischémie-reperfusion (vasoréactivité accrue avec vasospasmes, anomalies structurales artériolaires) pouvant conduire à des lésions vasculaires puis fibreuses. D'après la base de données européenne EUSTAR, la prévalence de la dysfonction systolique du ventricule gauche est de 5,4%. La dysfonction diastolique du ventricule gauche semble plus fréquente, estimée à 20 à 30% des cas. (14) Cette altération diastolique peut retentir en amont et être à l'origine d'une hypertension pulmonaire (post-capillaire). En cas d'HTAP, on observe un retentissement ventriculaire droit avec dilatation progressive des cavités aboutissant à un tableau d'insuffisance cardiaque droite. Les atteintes péricardiques varient de 11 à 41% des cas, souvent silencieuses, la tamponnade est exceptionnelle.(15) L'atteinte valvulaire est rarement décrite dans la sclérodermie.(16–18)

L'atteinte microvasculaire est bien connue dans la ScS. L'inflammation et la dysfonction endothéliale sont des facteurs communs impliqués dans l'initiation et la progression de la ScS et de l'athérosclérose, c'est pourquoi nous sommes attentifs à l'atteinte macrovasculaire dans la ScS. Celle-ci a été suspectée devant une augmentation de la prévalence de l'atteinte des vaisseaux périphériques des membres supérieurs et inférieurs dans plusieurs études (19–23) et devant l'augmentation des marqueurs indirects d'athérosclérose (CIMT=Carotid Intima Media Thickness ; FMD=Flow Mediated Dilatation) (24) ; l'atteinte des vaisseaux coronaires est encore discutée car Akram et al.(25) n'a pas retrouvé de différence significative avec la population générale dans une étude de coronarographies. Mok et al a démontré à partir de scanners et d'un score de calcification des artères coronaires (CACs) que la ScS est un facteur de risque de survenue de calcification coronarienne. (26) La réserve coronaire (CFR =Coronary Flow Reserve) est déficiente d'après Montisci et al.(27) soit liée à une incapacité fonctionnelle de la microcirculation à s'adapter à l'augmentation du travail cardiaque soit liée à une coronaropathie mais les foyers de fibrose myocardique retrouvés (lésions focales ne correspondant pas à un territoire coronaire) suggèrent la participation d'un trouble microcirculatoire lié à des lésions artériolaires ou capillaires myocardiques. Dans des méta-analyses Au. K et Ungprasert (28,29) concluent que les patients atteints de ScS ont un risque d'athérosclérose augmenté par rapport à la population générale.

e. HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

Une dyspnée inhabituelle à l'effort est le mode classique de révélation d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). L'hypertension pulmonaire pré-capillaire est définie par l'élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne  $>25\text{mmHg}$  au repos, mesurée au cathétérisme cardiaque droit, avec une pression artérielle pulmonaire occluse (PAPO)  $\leq 15\text{ mmHg}$ . Cette complication dramatique, par son évolution, survient dans 8 à 12 % des ScS tant cutanées limitées que diffuses.(30)

L'HTAP correspond au groupe 1 de la classification(31), n'est pas la seule forme d'hypertension pulmonaire, et doit être distinguée de l'hypertension pulmonaire secondaire à une maladie veino-occlusive (groupe 1 bis), d'une hypertension pulmonaire secondaire à la fibrose pulmonaire qui complique volontiers la ScS (groupe3) ou de l'hypertension pulmonaire post capillaire sur dysfonction diastolique du ventricule gauche (groupe 2).(32) Parfois, l'hypertension pulmonaire est mixte.

La dyspnée, une asthénie inhabituelle, un éclat de B2 au foyer pulmonaire doivent attirer l'attention, plus tardivement surviennent des douleurs thoraciques angineuses, parfois des lipothymies voire des syncopes d'effort ou des hémoptysies constituant alors des critères de gravité.

Un diagnostic précoce s'accompagne d'une meilleure survie (30). C'est pourquoi les recommandations sont de pratiquer un écho-doppler cardiaque de manière annuelle chez tout patient sclérodermique symptomatique. Il s'agit d'un outil de dépistage avec la mesure de la vitesse de l'insuffisance tricuspidiennne (les patients ayant une vélocité de l'IT $>$  ou égale à 2.8 sont à haut risque de développer une hypertension pulmonaire) qui guidera vers la réalisation éventuelle du cathétérisme cardiaque droit, examen clé pour confirmer l'HTAP.(33)

f. Atteinte pulmonaire : Pneumopathie Infiltrante Diffuse (PID)

L'auscultation des bases pulmonaires révèle précocement des râles crépitants lorsque s'installe une pneumopathie infiltrante diffuse. La dyspnée à l'effort, la toux, le plus souvent sèche, parfois des douleurs thoraciques et plus rarement des hémoptysies doivent alerter.

La radiographie de thorax est normale dans les formes débutantes, dans les formes plus étendues apparaît un syndrome interstitiel réticulo-nodulaire bilatéral. Des microcalcifications sont plus rares. C'est le scanner thoracique en haute résolution qui constitue l'examen de référence permettant de dépister la pneumopathie infiltrante diffuse de manière très précoce. L'atteinte la plus fréquemment observée est la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) puis la pneumopathie Interstitielle commune (PIC). L'aspect le plus classique est celui en verre dépoli, apparaissent ensuite des images linéaires ou réticulaires, septales ou intralobulaires, puis un aspect en rayons de miel avec des bronchectasies par traction. Les images prédominent dans les régions postérieures et périphériques des lobes inférieurs. (34–37)

L'aspect en rayons de miel et la présence de bronchectasies par traction correspondent à une fibrose plus évoluée, fixée, peu accessible à un traitement et de plus mauvais pronostic. Les lésions en verre dépoli peuvent correspondre à une inflammation locale avec alvéolite, potentiellement réversible sous traitement.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires, excellent examen de dépistage, permettent d'apprécier la gravité du syndrome restrictif (diminution de la capacité pulmonaire totale  $< 80\%$ , diminution de la



capacité vitale forcée < 75 %). L'altération de la DLCO apparaît parallèlement < 80 %. Une diminution isolée de celle-ci avec des volumes pulmonaires normaux doit faire rechercher une HTAP.

#### g. Atteinte digestive

L'atteinte digestive est fréquente chez la plupart des patients atteints de ScS. L'ensemble du tube digestif est concerné, de l'oesophage jusqu'au rectum. C'est la conséquence de la microangiopathie aboutissant à l'ischémie puis à une neuropathie. Il s'y associe un processus fibrotique, l'ensemble amenant à une dysfonction progressive du tube digestif avec atrophie progressive des cellules musculaires lisses. Le reflux gastro-œsophagien est souvent inaugural, témoin d'une atteinte précoce du sphincter du bas œsophage puis l'altération du péristaltisme œsophagien peut aboutir à l'atonie œsophagienne. On observe assez volontiers sur le scanner thoracique un aspect béant et dilaté de l'œsophage.

La fibroscopie peut montrer un aspect d'œsophagite peptique pouvant se compliquer d'ulcérations, de sténose, de dégénérescence. L'atteinte motrice peut aussi toucher l'estomac, à l'origine d'une gastroparésie, l'intestin grêle, source de pullulation bactérienne, de malabsorption, voire de syndrome pseudo-occlusif. Des télangiectasies à la surface des muqueuses peuvent être à l'origine d'hémorragies et au niveau de l'estomac donner un aspect « en pastèque ».

#### h. Atteinte rhumatologique

Une atteinte articulaire peut être la présentation initiale de la maladie ou survenir au cours de son évolution.

L'atteinte clinique de la main est très fréquente (24 - 94%) (38-43) précoce avec un handicap fonctionnel majeur lié aux lésions tendineuses, articulaires et aux rétractions digitales en flexion réductibles puis irréductibles liées à l'épaississement dermique. Des arthralgies et une raideur des doigts, mains et poignets prédominent mais des synovites sont possibles (15%). Les mains sont concernées en premier lieu, les poignets, puis les genoux et les chevilles. Synovites et ténosynovites prédominent dans le sous type ScS cutanée diffuse.

L'atteinte radiologique articulaire et péri-articulaire des mains a été très bien documentée dans la ScS.

La revue de la littérature retrouve une prévalence de l'atteinte radiographique à type de : résorptions des houpes phalangiennes comprises entre 18 et 42% (39,44-46); de calcinose entre 12% et 42% (39-41,44-46); de sclérose cutanée entre 27 et 42% (40,46); d'érosions compris entre 4 et 50% (39-41,44-46) et de déminéralisation entre 23 et 37%.(44,46)

Si des érosions peuvent être en rapport avec la ScS, il faut s'assurer qu'elles ne s'intègrent pas dans le cadre d'un syndrome de chevauchement ScS/polyarthrite rhumatoïde.



Figure 5 : rétraction digitale avec lésions structurales multiples (acroostéolyse, calcinose, calcifications périarticulaires)

La main peut prendre l'aspect d'une main de Jaccoud en cas de syndrome de chevauchement ScS/lupus érythémateux systémique.

Il existe une association forte entre acro-ostéolyse, calcinose et ulcères digitaux, ces signes radiographiques pourraient donc être des marqueurs d'activité voire de sévérité vasculaire de la maladie. (46,47)

En revanche l'atteinte radiographique du squelette axial est moins bien connue dans la ScS et rapportée que récemment sur quelques observations.(48-64) L'atteinte cervicale prédomine largement avec plus de 80% des sites affectés rachidien, suivie par la localisation lombaire 15 % et l'atteinte thoracique dans 5% des observations. (64)

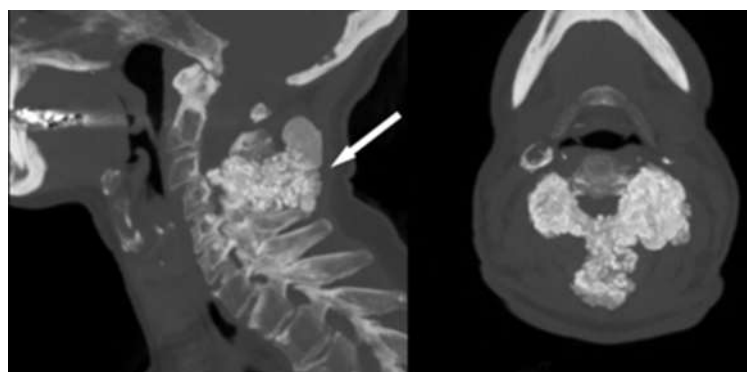


Figure 6 : masse tumorale calcique foraminale et intra-canaulaire C4-5.

Les calcifications peuvent s'observer dans toutes formes de ScS. Elles sont retrouvées dans les tissus sous-cutanés, avec une plus grande fréquence autour de la dernière phalange, mais d'autres localisations sont possibles notamment genoux, coudes, avant-bras et même au niveau du squelette axial.

Enfin, il existe un risque accru d'ostéoporose dans la ScS qu'il convient de dépister de façon systématique.

## VII. Traitement

L'absence de traitement global agissant simultanément sur chacun des différents mécanismes pathogéniques de la ScS rend la prise en charge thérapeutique particulièrement difficile.

Le traitement des atteintes viscérales est l'objectif essentiel.

<p><b>Pneumopathie infiltrante diffuse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Cyclophosphamide</li> <li>•Corticothérapie à faible dose (10 mg/j) (discutée)</li> <li>•Oxygénothérapie</li> <li>•Transplantation pulmonaire</li> </ul>	<p><b>Hypertension artérielle pulmonaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Oxygénothérapie</li> <li>•Anticoagulants</li> <li>•Diurétiques</li> <li>•Analogue prostacycline</li> <li>•Antagonistes des récepteurs de l'endothéline</li> <li>•Inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase : sildenafil</li> <li>•Transplantation cardio-pulmonaire</li> </ul>	<p><b>Coeur</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Inhibiteurs calciques</li> <li>•Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine</li> <li>•Antiarythmique</li> <li>•Diurétiques</li> </ul>	<p><b>Crise rénale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine</li> <li>•inhibiteurs calciques par voie intraveineuse</li> <li>•Epuration extra-rénale</li> <li>•Transplantation rénale</li> </ul>
<p><b>Atteinte vasculaire périphérique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Inhibiteurs calciques</li> <li>•Analogues de la prostacycline</li> <li>•Antagonistes des récepteurs A et B de l'endothéline : Bosentan (prévention de la survenue de nouvelles ulcérations digitales)</li> </ul>	<p><b>Atteinte digestive</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•OEsophage : inhibiteurs de la pompe à protons, prokinétiques</li> <li>•Estomac : inhibiteurs de la pompe à protons, érythromycine à dose prokinétique</li> <li>•Grêle : octréotide à dose prokinétique, antibiotiques</li> <li>•Alimentation entérale : En cas de dénutrition sans atteinte motrice gastro-intestinale ou troubles de la déglutition</li> <li>•Nutrition parentérale : En cas de dénutrition avec atteinte du grêle ou troubles de la déglutition</li> </ul>	<p><b>Atteinte articulaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Anti-inflammatoires non stéroïdiens</li> <li>•Corticoïdes à faible dose (10 mg/j)</li> <li>•Méthotrexate</li> </ul>	

L'évolution des critères de classification des ScS témoigne de la diversité des formes cliniques de la maladie mais quelle que soit l'extension cutanée, tous les patients sont à risque de complications viscérales et d'ulcérations digitales. Les progrès majeurs de ces dernières années en terme de prise en charge des manifestations vasculaires avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les inhibiteurs calciques, les prostacyclines et antagonistes de l'endothéline expliquent la tendance à l'amélioration de l'espérance de vie. Il existe des perspectives thérapeutiques encourageantes pour prévenir et traiter la fibrose avec la meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie et avec les immunothérapies, thérapies ciblées (anti CD20, anti IL-6) (65,66) grâce à une action sur les différentes composantes de la maladie : vasculaire, inflammatoire et auto-immune.

## VIII. Le pronostic vital et fonctionnel

La mortalité au cours de la ScS est significativement plus élevée que dans la population générale et que pour les autres connectivites. Cependant elle semble en diminution dans les cohortes récentes avec des survies à 10 ans de 80 à 90% dans les formes cutanées limitées et de l'ordre de 62 à 76% dans les formes diffuses. (67)

Les défaillances cardiopulmonaires avec l'hypertension artérielle pulmonaire et la fibrose pulmonaire représentent 70% des causes de décès.

L'identification précoce des principaux facteurs pronostiques de cette maladie constitue un enjeu majeur en vue d'améliorer la prise en charge thérapeutique et la survie de ces patients. (7,68)

## IX. Contacts

### a. Les centres de référence

- Centre de référence pour les Vascularites nécrosantes et sclérodermies systémiques.  
Coordinateur: Pr Loïc GUILLEVIN, service de médecine interne, hôpital Cochin, AP-HP, Paris.

- Centre de référence des atteintes vasculaires de la sclérodermie  
Coordinateur : Pr Éric HACHULLA, service de médecine interne, centre hospitalier universitaire de Lille

### b. Centres de compétences

c. Association des Sclérodermiques de France (ASF)

d. Le groupe Français de Recherche de la Sclérodermie



## X. Références

1. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(6):520-6.
2. Bovenzi M, Barbone F, Pisa FE et al. A case-control study of occupational exposures and systemic sclerosis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2004;77(1):10-6.
3. Maître A, Hours M, Bonneterre V et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: role of solvents and cleaning products. *J Rheumatol*. déc 2004;31(12):2395-401.
4. Magnant J. *La Presse Médicale* 2006 | Vol 35, Iss 12, Part 2, Pgs 1860-1984
5. Mora GF. Systemic sclerosis: environmental factors. *J Rheumatol* 2009;36(11):2383-96.
6. Dumoitier N, Lofek S, Mouthon L. Pathophysiology of systemic sclerosis: state of the art in 2014. *Presse Médicale* 2014;43(10 Pt 2):e267-78.
7. Elhai M, Avouac J, Kahan A et al. Systemic sclerosis: Recent insights. *Joint Bone Spine* 2015;82(3):148-53.
8. Hua-Huy T, Dinh-Xuan AT. Cellular and molecular mechanisms in the pathophysiology of systemic sclerosis. *Pathol Biol* 2015;63(2):61-8.
9. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65(11):2737-47.
10. Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27(2):237-48.
11. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C et al. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000;27(1):155-60.
12. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995;22(7):1281-5.
13. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L et al. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology* 2009;48(suppl 3):iii32-5.
14. De Groote P, Gressin V, Hachulla E et al. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(1):31-6.
15. Meune C, Avouac J, Wahbi K et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2008;58(6):1803-9.
16. Jones EW. Valvular Disease of the Heart in Systemic Scleroderma. *Br J Dermatol* 1962;74(5):183-90.

17. D'Angelo WA, Fries JF, Masi A et al. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969;46(3):428-40.
18. Dewani MS, Qadri SR, Lone MA et al. Progressive systemic sclerosis (scleroderma), carcinoma breast and valvular heart disease: an unusual combination. *J Postgrad Med* 2000;46(3):181-3.
19. Emad Y, Al-Sherbeni H, Ragab Y et al. Arterial vasculopathy in systemic sclerosis: computerized tomography (CT) angiographic features of macrovascular and microvascular upper limbs arteries. *Joint Bone Spine* 2014;81(5):433-7.
20. Youssef P, Brama T, Englert H et al. Limited scleroderma is associated with increased prevalence of macrovascular disease. *J Rheumatol* 1995;22(3):469-72.
21. Veale DJ, Collidge TA, Belch JJ. Increased prevalence of symptomatic macrovascular disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1995;54(10):853-5.
22. Dick EA, Aviv R, Francis I et al. Catheter angiography and angioplasty in patients with scleroderma. *Br J Radiol* 2001;74(888):1091-6.
23. Ho M, Veale D, Eastmond C et al. Macrovascular disease and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59(1):39-43.
24. Ngian G-S, Sahhar J, Wicks I et al. Arterial stiffness is increased in systemic sclerosis: a cross-sectional comparison with matched controls. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(6 Suppl 86):S - 161-6.
25. Akram MR, Handler CE, Williams M et al. Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma. *Rheumatol Oxf Engl* 2006;45(11):1395-8.
26. Mok MY, Lau CS, Chiu SSH et al. Systemic sclerosis is an independent risk factor for increased coronary artery calcium deposition. *Arthritis Rheum* 2011;63(5):1387-95.
27. Montisci R, Vacca A, Garau P et al. Detection of early impairment of coronary flow reserve in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):890-3.
28. Au K, Singh MK, Bodukam V et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2011;63(7):2078-90.
29. Ungprasert P, Charoenpong P, Ratanasrimetha P et al. Risk of coronary artery disease in patients with systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2014;33(8):1099-104.
30. Mukerjee D, St George D, Coleiro B et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62(11):1088-93.
31. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2015;ehv317.
32. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52(12):3792-800.

33. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(7):1340-9.
34. Diot E, Valat C, Boissinot E et al. [Strategy for early diagnosis of lung involvement in systemic scleroderma]. *Rev Mal Respir* 2000;17(6):1073-80.
35. Mouthon L, Berezné A, Brauner et al. [Interstitial lung disease in systemic sclerosis]. *Rev Mal Respir* 2007;24(8):1035-46.
36. Wagner M, Chang Chien KC et al. [CT imaging of chronic interstitial lung diseases: from diagnosis to automated quantification]. *Rev Mal Respir* 2011;28(10):1207-15.
37. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(11):1248-54.
38. Pope JE. Musculoskeletal involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29(2):391-408.
39. La Montagna G, Sodano A, Capurro V et al. The arthropathy of systemic sclerosis: a 12 month prospective clinical and imaging study. *Skeletal Radiol* 2005;34(1):35-41.
40. Baron M, Lee P, Keystone EC. The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Rheum Dis* 1982;41(2):147-52.
41. Catoggio LJ, Evison G, Harkness JA et al. The arthropathy of systemic sclerosis (scleroderma); comparison with mixed connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1983;1(2):101-12.
42. Erre GL, Marongiu A, Fenu P et al. The « sclerodermic hand »: a radiological and clinical study. *Jt Bone Spine* 2008;75(4):426-31.
43. Misra R, Darton K, Jewkes RF et al. Arthritis in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1995;34(9):831-7.
44. Allali F, Tahiri L, Senjari A et al. Erosive arthropathy in systemic sclerosis. *BMC Public Health*. 2007;7:260.
45. Koutaissoff S, Vanthuynne M, Smith Vet al. Hand Radiological Damage in Systemic Sclerosis: Comparison with a Control Group and Clinical and Functional Correlations. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40(5):455-60.
46. Avouac J, Guerini H, Wipff J et al. Radiological hand involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(8):1088-92.
47. Nitsche A. Raynaud, digital ulcers and calcinosis in scleroderma. *Reumatol Clin* 2012;8(5):270-7.
48. Nakamura T, Hirakawa K, Takaoka H et al. Dystrophic calcinosis with both a huge calcified mass in the cervical spine and calcification in the chest wall in a patient with rheumatoid overlap syndrome. *Clin Rheumatol* 2014;
49. Bluett J, Davies C, Harris J et al. Cervical spine calcinosis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2013;40(9):1617-8.



50. Weerakoon A, Sharp D, Chapman J et al. Lumbar canal spinal stenosis due to axial skeletal calcinosis and heterotopic ossification in limited cutaneous systemic sclerosis: successful spinal decompression. *Rheumatol Oxf Engl* 2011;50(11):2144-6.
51. Shoji A, Tahara K, Hayashi H et al. Severe headache complicated by vertical atlantoaxial subluxation in diffuse systemic sclerosis with crowned dens pattern calcification. *Rheumatol Int* 2011;31(9):1247-50.
52. Durant C, Farge-Bancel D. Clinical images: Voluminous ectopic tumoral calcinosis of the spine in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011;63(2):411.
53. Bassett LW, Blocka KL, Furst DE et al. Skeletal findings in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *AJR Am J Roentgenol* 1981;136(6):1121-6.
54. Olsen KM, Pike EJ, Chew FS. Progressive systemic sclerosis with massive paraspinal soft-tissue calcinosis. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(3):634.
55. Ward M, Curé J, Schabel S et al. Symptomatic spinal calcinosis in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1997;40(10):1892-5.
56. Manelfe C, Catala I, Sévely A. [Case no.3. Diagnosis: cervical vertebral calcinosis associated with systemic scleroderma]. *J Radiol* 1999;80(12):1704-6.
57. Arginteanu MS, Perin NI. Paraspinal calcinosis associated with progressive systemic sclerosis. Case report. *J Neurosurg* 1997;87(5):761-3.
58. Comi D, Ferrara A, Valcamonica E et al. Calcinosi paravertebrale in sclerosi sistemica: descrizione di un caso. *Arch Ortop E Reumatol* 2011;121(2-3):47-8.
59. Teng AL, Robbin MR, Furey CG, Easley SE, Abdul-Karim FW, Bohlman HH. Tumoral calcinosis in the cervical spine in a patient with CREST syndrome. A case report. *J Bone Joint Surg Am*. janv 2006;88(1):193-7.
60. Bracard S, Thomas E, Braun M et al. Cervical cord compression in scleroderma. One case. *J Neuroradiol J Neuroradiol*. 1991;18(1):12-7.
61. Onishi S, Homma Y, Hasegawa H, Yasukawa M. Multiple tumoral calcinosis in systemic sclerosis. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2013;52(23):2689.
62. Van de Perre S, Vanhoenacker FM, Op de Beeck B et al. Paraspinal cervical calcifications associated with scleroderma. *JBR-BTR Organe Société R Belge Radiol SRBR Orgaan Van K Belg Ver Voor Radiol KBVR* 2003;86(2):80-2.
63. Daumas A, Grob A, Faucher B et al. [Unusual cause of neck pain in systemic sclerosis]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne* 2013;34(11):719-20.
64. Ogawa T, Ogura T, Hayashi N et al. Tumoral Calcinosis of Thoracic Spine Associated with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2009;36(11):2552-3.
65. Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M et al. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2015;14(11):1072-8.

66. Avouac J, Allanore Y. Targeted immunotherapies in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(2 Suppl 81):165-72.
67. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld J-Pet al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(2):154-67.
68. Allanore Y, Avouac J, Kahan A. Systemic sclerosis: an update in 2008. *Jt Bone Spine* 2008;75(6):650-5.

## 2ème partie : Etude personnelle

### **Relation entre calcifications articulaires et vasculaires dans une population de 77 patients atteints de sclérodermie systémique**

Elodie Bauer,<sup>1</sup> Joëlle Deibener,<sup>2</sup> Damien Mandry,<sup>3</sup> François Chabot,<sup>5</sup> Denis Wahl,<sup>6</sup> Olivier Huttin,<sup>4</sup> Christine Selton-Suty,<sup>4</sup> Jean-Luc Schmutz,<sup>7</sup> Isabelle Chary-Valckenaere,<sup>1</sup> Damien Loeuille.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de Rhumatologie, Hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre cedex, France

<sup>2</sup>Service de Médecine Interne, Hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre cedex, France

<sup>3</sup>Service de Radiologie, Hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre cedex, France

<sup>4</sup>Service de Cardiologie, Hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre cedex, France

<sup>5</sup>Service de Pneumologie, Hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre cedex, France

<sup>6</sup>Service de Médecine Vasculaire, Hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre cedex, France

<sup>7</sup>Service de dermatologie, Hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre cedex, France

#### Auteur correspondant :

Elodie Bauer

Service de Rhumatologie, service du Pr Chary-Valckenaere

Hôpital de Brabois, 54511 Vandoeuvre les Nancy Cedex, France

[elodie.bauer@sfr.fr](mailto:elodie.bauer@sfr.fr)

#### Mots clés :

Sclérodermie systémique, Calcifications, Articulaire, Vasculaire, Valvulaire

# Résumé :

## Introduction

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'association entre les calcifications articulaires (axiales et périphériques) et les calcifications vasculaires (valvulaires et aortiques) dans une population de sclérodémie systémique (ScS) (n=77) et d'en déterminer leurs associations avec l'expression clinique, biologique et pronostique de la maladie.

## Patients et Méthode

Etude descriptive analytique, rétrospective, monocentrique incluant 77 patients suivis au CHU entre 2000 et 2014 présentant une ScS-cutanée limitée (ScScl) ou une ScS-cutanée diffuse (ScScd) respectant les critères de classification de l'ACR/EULAR 2013 et devant avoir réalisé la même année l'ensemble des examens. La présence des calcifications radiographiques des mains, scanographiques rachidiennes, échocardiographiques valvulaires a été évaluée de manière binaire et également de manière semi-quantitative pour les calcifications valvulaires aortiques et mitrales. Les calcifications aortiques ont été mises en évidence à l'aide d'un « calcium scoring » en divisant l'aorte en quatre segments. Les facteurs pronostiques sont l'atteinte pulmonaire scanographique interstitielle, l'HTAP et nous avons recherché les atteintes associées au décès.

## Résultats

Sur les 77 patients âgés en moyenne de 56,9 ans, 58(75%) présentent une ScScl et 19(25%) une ScScd. L'évaluation radiographique met en évidence une prévalence de calcifications sous-cutanées et péri-articulaires de 36.4%, associées à la survenue d'ulcères digitaux ( $p=0.022$ ). 64 (83%) patients présentent des calcifications rachidiennes (segment antérieur (80.5%), segment canalaire (27.3%); segment postérieur (35.1%)). Les calcifications valvulaires sont présentes chez 44.4% des patients et 47(61%) patients ont un score calcique aortique positif. Il existe d'une part une association entre la présence de calcifications des mains et rachidiennes ( $p=0.018$ ), et entre les calcifications valvulaires et l'existence de calcifications vasculaires aortiques ( $p=0.03$ ), d'autre part entre les calcifications vasculaires et les calcifications articulaires : rachidiennes ( $p=0.007$ ) ainsi qu'avec les calcifications des mains ( $p=0.003$ ). Sur le plan pronostique, l'HTAP est associée avec les calcifications radiographiques ( $p=0.0005$ ) et valvulaires ( $p=0.002$ ) ; la PIC est avec les calcifications foraminales ( $p=0.041$ ) et du segment postérieur ( $p=0.029$ ). Le décès est associé à la présence de calcifications foraminales ( $p=0,001$ ), valvulaires ( $p=0.004$ ) et aortiques ( $p=0.049$ ).

## Conclusion

Cette étude montre pour la première fois une association entre les calcifications articulaires et vasculaires. Ces résultats suggèrent un processus de calcification généralisé pouvant constituer un indicateur de sévérité et de mortalité des patients atteints de ScS.

# Introduction :

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie multisystémique caractérisée par des phénomènes vasculaires, dysimmunitaires puis fibroblastiques.(1) Elle se présente sous 2 formes cliniques selon l'extension cutanée : la ScS-cutanée diffuse (ScScd) et la ScS-cutanée limitée (ScScl). L'évolution est marquée par la survenue d'une altération de la qualité de vie liée à la sclérose cutanée et aux manifestations vasculaires.(2)

La survie globale à 10 ans est de 80% à 90% pour les formes cutanées limitées et de 60 à 80% pour les formes cutanées diffuses.(3–6) Les causes de mortalité sont majoritairement liées aux complications cardio-pulmonaires avec comme facteurs de mauvais pronostics l'HTAP et la fibrose pulmonaire.(5)

Cliniquement l'atteinte prédomine aux mains (24 - 94%)(7–13).Elle est précoce, associée à un syndrome de Raynaud, voire des ulcères digitaux et des nécroses avec un handicap fonctionnel majeur lié aux lésions tendineuses, articulaires et aux rétractions digitales en flexion réductibles puis irréductibles.

L'atteinte radiologique articulaire et péri articulaire des mains a été très bien documentée dans la ScS avec une prévalence de calcinose entre 12% et 42% (9,10,12,15–17) et une association forte entre calcinose et ulcères digitaux, ces signes pourraient donc être des marqueurs d'activité voire de sévérité vasculaire de la maladie. (14–16) En revanche l'atteinte du squelette axial est moins bien connue et rapportée que récemment sur quelques observations. (18–26).

Récemment, nous avons mis en évidence pour la première fois dans une population de 77 patients atteints de ScS suivi au CHU de Nancy une association entre calcifications radiologique des mains et calcifications rachidiennes scanographiques. Sur le plan pronostique, la présence de calcinose était associée à l'HTAP, l'existence de calcifications du segment postérieur et de calcifications foraminales associées à une pneumopathie interstitielle commune (PIC). La présence de calcifications foraminales était le seul facteur lié à la mortalité.

En plus de l'atteinte microcirculatoire, l'atteinte macrovasculaire a été observée sur des artères proximales (17,18) et distales des membres supérieurs et inférieurs dans plusieurs études (19–22) et démontrée grâce à des méta-analyses. (23,24) Les patients atteints de ScS ont donc un risque d'athérosclérose augmenté par rapport à la population générale et la question d'un processus de calcification généralisé se pose.

L'observation d'une patiente atteinte d'une ScScl ayant présenté au cours de sa maladie une lombosciatique déficitaire secondaire à la présence d'une volumineuse calcification lombaire foraminale L5–S1 associée à des calcifications valvulaires aortique et mitrale, soulève la question d'un processus de calcification commun entre ces tissus. Notre objectif principal est donc de rechercher l'association entre les calcifications articulaires (axiales et périphériques) et les calcifications vasculaires (valvulaires et aortiques) dans cette même population de 77 patients atteints de ScS suivis au CHU de Nancy et d'en déterminer leurs associations suivant l'expression clinique biologique et pronostique de la maladie.

# Patients et méthodes

## **Population**

Il s'agit d'une étude descriptive analytique, rétrospective, monocentrique réalisée sur des patients suivis au CHU de Nancy entre janvier 2000 et avril 2014 pour une ScS cutanée limitée ou diffuse. Ces patients ont été sélectionnés suite à une requête effectuée le 18 avril 2014 auprès du Département d'Information Médicale du CHU de Nancy en accord avec le Pr Loeuille et le Pr Kaminsky. Les dossiers codés M34.0, M34.1, M34.8 et M34.9 de la Classification Internationale des Maladies étaient sélectionnés.

Les patients devaient répondre aux critères de classification de sclérodémie systémique de l'ACR/EULAR 2013 (sclérodactylie; les cicatrices pulpaire ou les ulcérations digitales; les télangiectasies ; la capillaroscopie pathologique ; l'HTP et/ou l'atteinte interstitielle pulmonaire; le syndrome de Raynaud, et les anticorps anti-centromères et anti Scl-70, anti-ARN polymérase III). Un patient remplit les critères de classification à partir de 9 points ou plus.

Ils devaient également avoir bénéficié d'une radiographie des mains et d'un scanner thoracique ou thoraco abdomino pelvien (TAP) ou lombaire, avec un délai qui ne devait pas excéder 12 mois entre les deux techniques d'imagerie.

Les caractéristiques démographiques (âge, sexe, durée d'évolution) cliniques (antécédents, arthralgies, sclérodactylie (score de Rodnan modifié), syndrome de Raynaud, télangiectasies, dyspnée (NYHA), ulcères digitaux (UD) et symptômes digestifs) biologiques (AAN, Ac anti Scl-70, anti-centromère, VS, CRP, le bilan lipidique et phospho-calcique) de la capillaroscopie et les données thérapeutiques ont été recueillies. Les paramètres de l'échographie cardiaque avec la FEVG, et l'estimation de la PAPs par la vitesse de l'insuffisance tricuspide (IT) (vitesse du flux d'insuffisance tricuspide) ont également été évalués par un cardiologue expérimenté. Une hypertension pulmonaire est définie si l'estimation de la PAPs > 35 mmHg, confortée par la vitesse de l'IT > 2.8 m/sec puis confirmée par cathétérisme cardiaque droit : PAPm ≥ 25 mmHg et PAPO ≤ 15 mmHg (hypertension pulmonaire pré-capillaire). (25) L'atteinte pulmonaire a été précisée sur le plan fonctionnel par la recherche de syndrome obstructif, restrictif et la diminution du DLCO (< 80%) aux EFR, et par une évaluation scanographique spécifique par un radiologue confirmé qui classe les lésions de pneumopathie infiltrante diffuse en trois catégories : Pneumopathie Interstitielle Commune (PIC) certaine, PIC probable et Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique (PINS).

## **Evaluation des calcifications radiographiques des mains**

Les radiographies bilatérales des mains avec incidence de face postéro-antérieure ont été réalisées dans les départements de radiologie du CHU de Nancy. La lecture des radiographies a été faite sur le logiciel *OsiriX* (OsiriX v6.5.1-64 bits) et les calcifications radiographiques ont été recherchées en aveugle des données cliniques et biologiques par un couple rhumatologue senior et junior.

## **Evaluation des calcifications scanographiques rachidiennes**

Tous les examens scanographiques ont été réalisés au CHU de Nancy. Pour le scanner TAP multibarettes, le champ d'exploration comprend la région thoracique, abdominale et pelvienne. Le diamètre d'acquisition est de 50 cm avec une matrice de 512x512. L'épaisseur des coupes est de 1.25 mm lors de l'acquisition axiale. Ces examens sont réalisés avec injection de produit de contraste en l'absence de contre-indication (52 scanners injectés dont 17 scanners comportant des séquences à blanc, 25 scanners sans injection de PCI). L'estimation de la dose moyenne reçue est comprise entre 193 et 500 mGy.cm pour un scanner thoracique et varie de 1068 à 2718 mGy.cm pour un scanner TAP. Pour 52 patients l'exploration a porté sur un scanner TAP avec une exploration rachidienne du bord inférieur de C7 au bord supérieur de S1. Pour 24 patients, l'évaluation a porté sur un scanner thoracique de C7 à L1. Enfin, pour un patient aucun scanner TAP ou thoracique n'a été réalisé en revanche nous disposons d'un scanner du rachis lombaire. La lecture a été effectuée sur le logiciel OsiriX (OsiriX v6.5.1-64 bits) par un couple de rhumatologues sénior et junior, dans un premier temps sur les coupes axiales en fenêtrage osseux en aveugle des caractéristiques des patients. La reconstruction dans les plans sagittal et coronal a été réalisée dans le logiciel dans le but d'une évaluation tridimensionnelle. Ainsi pour chaque étage disco-vertébral sont notées la présence d'une calcification, définie par sa présence sur au moins deux coupes contiguës et confirmée dans l'un des deux autres plans et la topographie (antérieure (espace disco vertébral antérieur, central ou postérieur); intracanaire; postérieure (articulation interapophysaire postérieure, costo-transversaire et interépineuse)).

## **Evaluation des calcifications vasculaires aortiques**

Concernant les calcifications vasculaires aortiques une évaluation indépendante de chaque scanner thoracique ou TAP a été effectuée sur le logiciel OsiriX à l'aide de l'application « calcium scoring ». A partir de chaque coupe axiale de 3 mm d'épaisseur, la calcification aortique est repérée visuellement, sélectionnée et dessinée de façon semi-automatique définissant une ROI et qui a si nécessaire été modifiée par une correction manuelle. Les zones de calcification d'une surface  $>1 \text{ mm}^2$  et avec une densité  $> 130$  Unité Hounsfield sont prises en compte(26). L'aorte est divisée en quatre segments : aorte horizontale (entre le tronc artériel brachio-céphalique et l'isthme aortique), descendante (entre l'isthme et les piliers du diaphragme), viscérale (jusqu'à la dernière artère rénale) et terminale (jusqu'à sa division). Pour chaque segment une évaluation binaire (présence ou absence de calcification) est réalisée et la somme des volumes des calcifications vasculaires retrouvées est notée. Trois groupes ont ensuite été formés selon le volume (groupe 0 : absence de calcification ; groupe 1 : atteinte légère à modérée ( $1 \text{ à } 400 \text{ mm}^3$ ) et groupe 2 : atteinte modérée à sévère ( $>400 \text{ mm}^3$ )). Sur les scanners thoraciques les segments de l'aorte horizontale et descendante sont visualisés et parfois celui de l'aorte viscérale, pour les scanners TAP l'ensemble des quatre segments peut être analysé.

## Evaluation échocardiographique

Des données qualitatives (valvulopathies mitrale, aortique) semi-quantitatives (présence et grade des calcifications valvulaires aortique et mitrale) et des données quantitatives précises (volume des cavités, pressions et vitesses) ont été recueillies à partir d'échocardiographies doppler bidimensionnelles transthoraciques réalisées au sein du laboratoire d'échocardiographie du CHU de Nancy nous permettant une analyse morphologique, hémodynamique et fonctionnelle.

### Analyse statistique :

L'analyse statistique via SAS 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC). Les variables qualitatives ont été décrites par des effectifs et des pourcentages et les variables quantitatives par des moyennes et leur écart type. Les comparaisons entre les groupes ont été faites par les tests de  $\chi^2$  pour les variables qualitatives et des tests T de Student pour les variables quantitatives. L'analyse statistique, l'interprétation et la présentation des résultats ont été réalisées avec l'aide du Dr M. Tanguy du Service d'Epidémiologie et Evaluation cliniques du CHU de Nancy.

## Résultats

### Population :

Sur cette requête de patients atteints de sclérodémie systémique suivi au CHU de Nancy sur une période de 10 ans, 100 patients ont été suivis dans la base de données avec au final une population de 77 patients répondant aux critères ACR/EULAR 2013 et ayant bénéficié d'un bilan radiographique des mains et d'une exploration scanographique (thoracique n=24 ; TAP n=52 ; 1 scanner lombaire).

77 ScS d'âge moyen de 56,9 ans à nette prédominance féminine (88.3%), 58 (75%) présentent une forme cutanée limitée et 19(25%) une forme cutanée diffuse. 83% des patients présentaient des arthralgies. Le score de Rodnan modifié est supérieur dans les formes diffuses, et l'atteinte pulmonaire prédomine également avec une pneumopathie infiltrante diffuse (PID) dans 52,6% des cas dans les ScS cutanées diffuses contre 24.1% des cas dans les ScS cutanées limitées (p=0.02), une PINS dans 31.6% des cas de ScScd contre 12.1% des cas de ScScl (p=0.04) et un syndrome restrictif dans les ScScd dans 26,3% des cas contre 5.2% dans les ScScl (p=0.02). Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'HTAP, le décès ou l'existence d'UD.

L'ensemble des caractéristiques des patients est exposé dans le **tableau 1**.



**Tableau 1 :** Caractéristiques clinique et thérapeutique des 77 patients atteints de sclérodémie systémique.

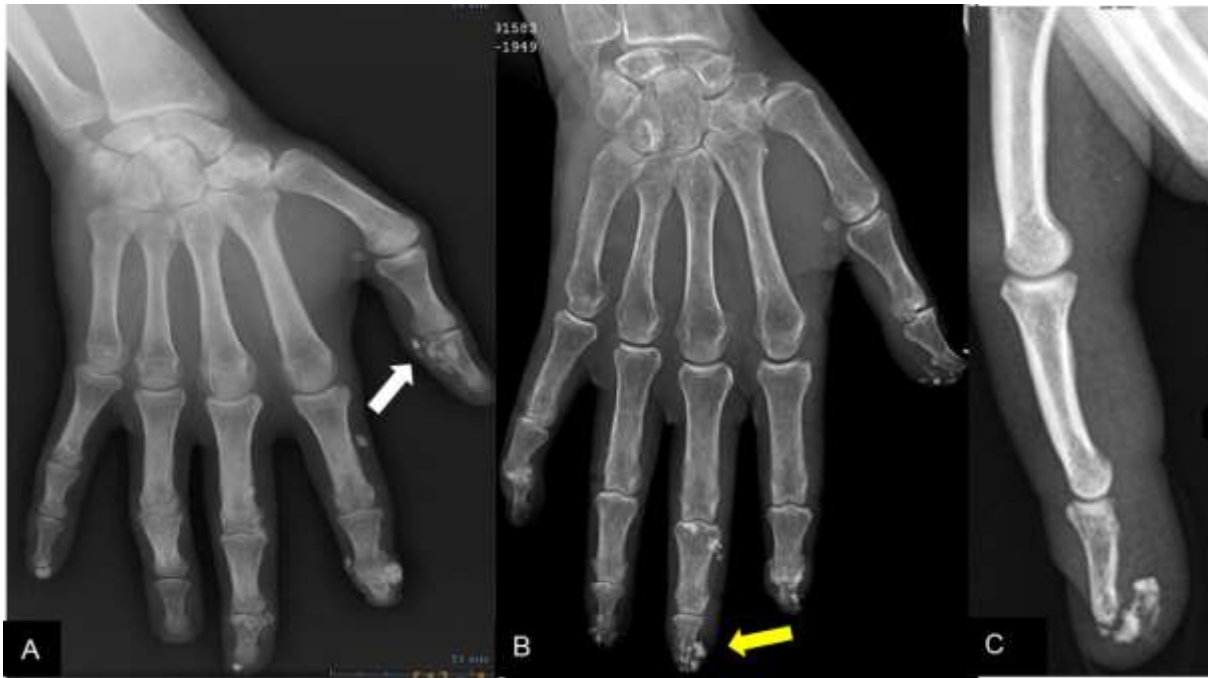
	Population totale	ScScl	ScScd	p
<b>Caractéristiques démographiques</b>	n=77	n=58	n=19	
Age ±DS, années	56,9 ±14,3	57,3±14	55,5±15,5	0,644
Fe/Ho	68/9	54/4	14/5	0,022
<b>Comorbidités</b>				
Tabac	17 (22)	11(19)	6(31,6)	0,25
HTA	19 (24,7)	15(25,9)	4(21,1)	0,673
Diabète	8(10,4)	7(12,1)	1(5,3)	0,802
Obésité (IMC>30Kg/m2)	13 (16,9)	10(17,2)	3(15,8)	0,883
Dyslipidémie	30 (39)	22(37,9)	8(42,1)	0,746
<b>Caractéristiques de la maladie</b>				
Durée d'évolution, années	5,8±5,9	5,7±5,5	6,1±7,2	0,788
Arthralgies	64 (83)	47(81)	17(89,5)	0,394
Syndrome de Raynaud	72 (93)	55(94,8)	17(89,5)	0,411
Télangiectasies	33 (43)	26(44,8)	7(36,8)	0,542
Score de Rodnan	8,6 ±8,9	5,5±5	19±12,6	<0,0001
Ulcères digitaux	39 (50,6)	27(46,6)	12(63,2)	0,209
Dyspnée Stade I-II	46(59,7)	33(56,9)	13(68,4)	0,295
Dyspnée Stade III-IV	31(40,3)	25(43,1)	6(31,6)	0,295
Reflux gastro oesophagien	48(62,3)	35(60,3)	13(68,4)	0,528
Capillaroscopie positive	51 (66,2)	38(65,5)	13(68,4)	0,9
<b>Biologie</b>				
Anticorps anti centromère+	41 (53)	39(67,2)	2(10,5)	<0,0001
Anticorps anti Scl 70 +	13 (16,9)	2(3,4)	11(57,9)	<0,0001
Vitesse de Sédimentation en mm	27,2 ±25,6	25±23,9	31,7±29,5	0,31
Protéine C réactive en mg/L	12,4±21,9	10±19	14±24	0,4
Hypercholestérolémie totale >2g/L	15 (19,5)	11(19)	4(21,1)	0,842
Hypertriglycémie>1,5g/L	21 (27,3)	14(25,5)	7(31,8)	0,571
<b>Atteinte pulmonaire</b>				
Pneumopathie Infiltrante Diffuse	24(31,2)	14(24,1)	10(52,6)	0,02
PINS	13 (16,9)	7(12,1)	6 (31,6)	0,04
PIC probable	5 (6,5)	3(5,2)	2(10,5)	0,411
PIC certaine	6(7,8)	4(6,9)	2(10,5)	0,608
Trouble ventilatoire obstructif	15(19,5)	14(24,6)	1(5,3)	0,069
Trouble ventilatoire restrictif	8 (10,4)	3(5,2)	5(26,3)	0,02
Diffusion libre du CO (DLCO) <80%	21(27,3)	17(29,3)	4(21,1)	0,34
<b>Atteinte cardiaque</b>				
Fraction d'éjection du ventricule gauche(FEVG) <50%	4(5)	3(5,2)	1(5,3)	0,712
Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	12(15,6)	8(13,8)	4(21,1)	0,49
<b>Pronostic</b>				
Décès	9(11,6)	7(12,1)	2(10,5)	0,856
<b>Traitements</b>				

Corticothérapie	31 (40,3)	21(36,2)	10(52,6)	0,2
Corticothérapie en mg/L	4±6,4	3,5±7,2	5,4±3,9	0,28
Inhibiteurs calciques	53 (68,8)	39(67,2)	14(73,7)	0,599
Bosentan	21 (26)	14(24,1)	7(36,8)	0,28
Iloméidine	17 (22)	13(22,4)	4(21,1)	0,9
DMARD	20(26)	15(25,9)	5(26,3)	0,969
Immunosuppresseurs	6(7,6)	3(5,2)	3(15,8)	0,134

Tableau 1 : les données sont rapportées en moyennes ± déviation standard pour les variables continues ou en compte (pourcentages) n(%) pour les variables discrètes. L'atteinte pulmonaire a été précisée sur le plan fonctionnel par la recherche de syndrome obstructif, restrictif et la diminution du DLCO (<80%) aux EFR, et par une évaluation scanographique spécifique de la Pneumopathie Infiltrante Diffuse en trois catégories : Pneumopathie Interstitielle Commune (PIC) certaine, PIC probable et Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique (PINS). L'hypertension pulmonaire est suspectée si l'estimation de la PAPs>35mmHg, confortée par la vélocité de l'IT > 2.8m/sec puis confirmée par le cathétérisme cardiaque droit : PAPm≥25mmHg et PAPO≤15mmHg (hypertension pulmonaire pré-capillaire). La durée d'évolution correspond à la durée entre la date du diagnostic et la date des examens d'imagerie effectués lors du suivi.

## Evaluation des calcifications radiographiques des mains

Les atteintes radiographiques périphériques de type calcifications sous-cutanée et péri-articulaires, sont illustrées dans la **figure1**.

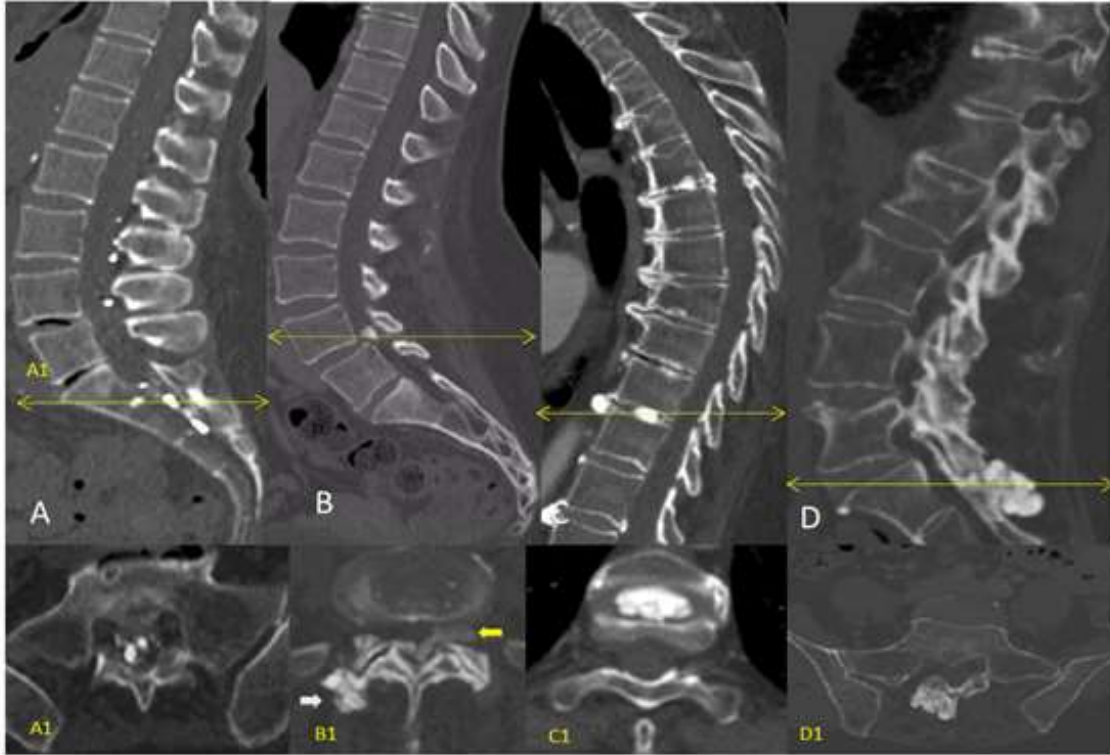


**Figure 1. A, B et C :** Calcifications sous-cutanée (flèche jaune) et péri-articulaires (flèche blanche) chez des patients suivis pour une ScS sur les clichés radiologiques avec incidence postéro antérieure des mains.

Les calcifications sous-cutanées et péri-articulaires sont retrouvées chez 28(36.4%) patients suivis pour une ScS. **(Figure 1)** Elles constituent 25% des lésions structurales radiographiques habituellement observées dans la ScS: articulaires (érosions, pincement), péri-articulaires (calcifications et rétraction cutanée) et osseuse (acro-ostéolyse, déminéralisation). Les calcifications se localisent essentiellement au niveau des articulations InterPhalangiennes Distales (IPD) dans 80% des cas, au niveau des articulations InterPhalangiennes Proximales (IPP) dans 14% des cas puis dans 4% des cas en regard des articulations MétaCarpo Phalangiennes (MCP). Le carpe est le site articulaire le moins souvent affecté (1% des cas).

### **Evaluation des calcifications scanographiques rachidiennes**

Sur les 77 patients, 62(80.5%) ont une atteinte du segment antérieur, 21 patients (27.3%) présentent une atteinte canalaire médullaire (dont 9 sont foraminales soit 11.7% d'aspect pseudo tumorale), et enfin 27 patients (35.1%) ont une atteinte du segment postérieur. **(Figure 2)**. Sur les 77 patients, 64 (83%) patients présentaient au moins une calcification axiale.

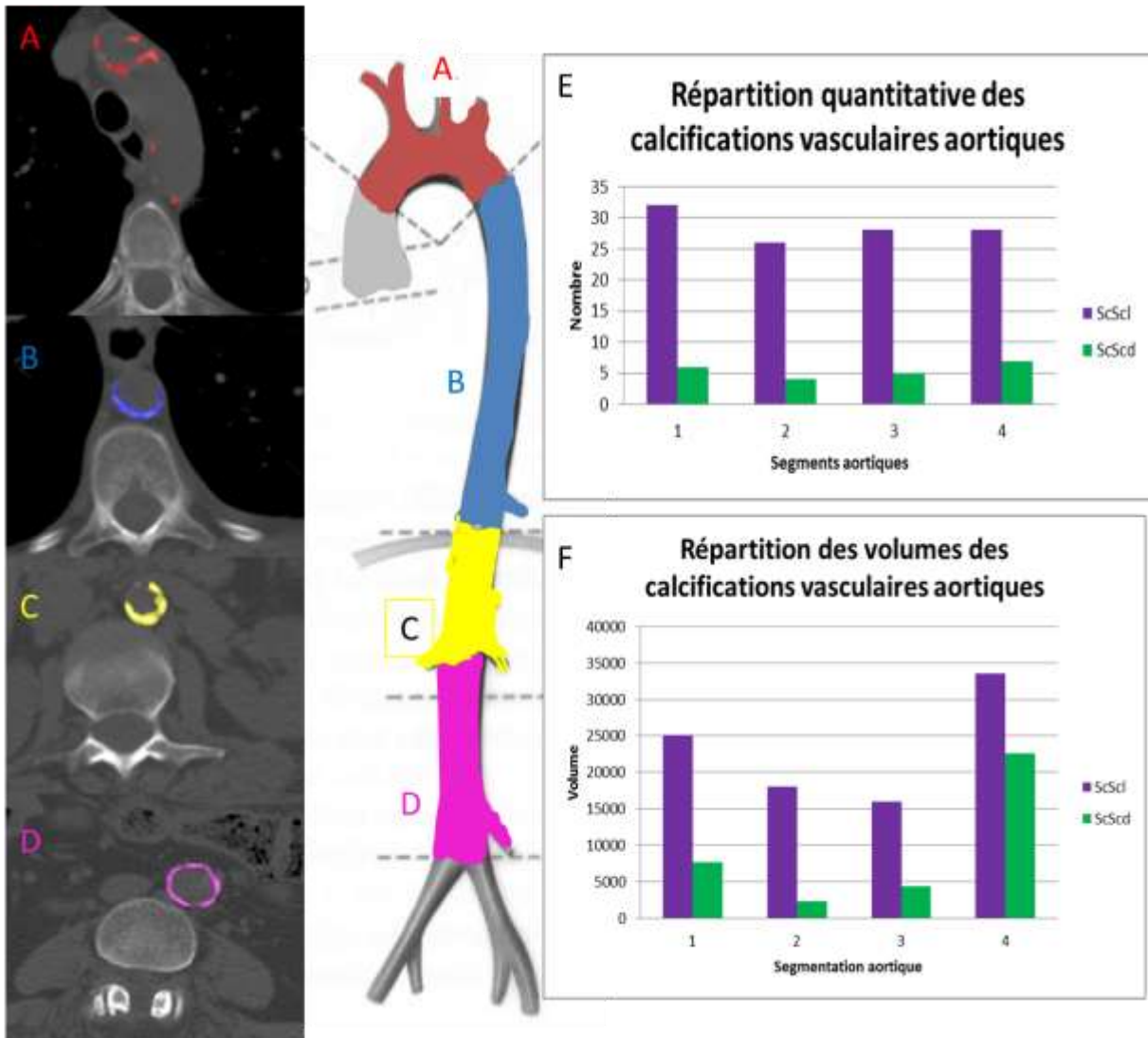


**Figure 2.** TAP en fenêtrage osseux de coupes axiales et reconstruites dans le plan sagittal (logiciel OsiriX) de quatre observations différentes d'atteintes rachidiennes caractéristiques (flèche jaune sur coupe sagittale représente le niveau de la coupe axiale) **A:** multiples calcifications intracanales s'étendant de L2 jusqu'au 1/3 moyen du sacrum qui sont confirmées en coupe axiale (A1); **B:** calcification intracanaléaire pseudo tumorale de 25mm entre L4 et L5 avec une atteinte foraminale (flèche jaune) associée et atteinte de l'articulation interapophysaire postérieure droite (flèche blanche) bien visible sur la coupe axiale (B1) ; **C:** calcifications discales antérieures (T2-T3,T3-T4, T9-T10 et T11-12) intra-discale (T4-T5 et T9-T10) et postérieures en T4-T5. En coupe axiale (C1) la calcification est localisée dans la partie centrale du disque T9-T10. **D:** calcification péri épineuse pseudo tumorale et de l'articulaire postérieure L5-S1 droit pseudo tumorale sur la coupe sagittale et axiale.

## Evaluation des calcifications vasculaires scanographiques de l'aorte

Parmi les 77 patients, 47 (61%) ont des calcifications vasculaires avec une répartition prédominante au niveau du segment de l'aorte horizontale 38(49%) et un nombre de calcifications moins élevé au niveau de l'aorte descendante 30(38%).(Figure3)

Sur le plan volumique, l'aorte terminale est la plus représentée puis horizontale puis descendante et enfin viscérale. Parmi les patients atteints de ScScl 40 (69%) présentaient des calcifications vasculaires et parmi les patients atteints de ScScd 7(37%) présentaient des calcifications vasculaires.



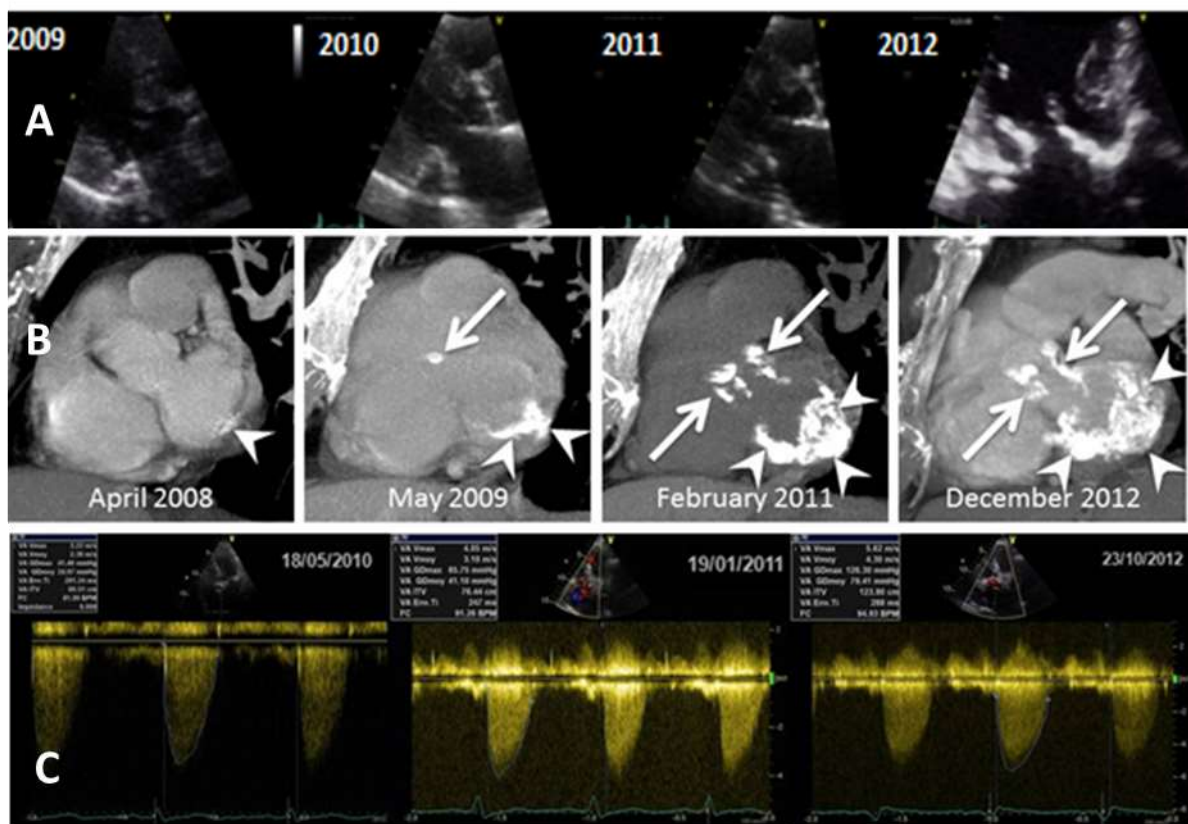
**Figure 3** : Coupes scanographiques axiales mettant en évidence les calcifications vasculaires, sélectionnées à l'aide du logiciel *Calcium Scoring* au niveau des quatre segments aortiques **A** : Aorte horizontale ; **B** : Aorte descendante ; **C** : Aorte viscérale et **D** : Aorte terminale ; **E** : répartition quantitative des calcifications aortiques et **F** : répartition des volumes des calcifications vasculaires aortiques.

## Evaluation échocardiographique

La fonction systolique est préservée pour 95% des patients (FEVG conservée, débit cardiaque normaux). La dysfonction diastolique selon la classification de Nagueh et al.(27) est retrouvée pour 40(51%) des patients avec une OG dilatée pour 10 patients et un rapport E/E' (doppler tissulaire à l'anneau mitral) pathologique dans 8% des cas. La vitesse du flux d'insuffisance tricuspide est pathologique (>2.8m/sec) pour 15 patients avec une HTAP confirmée par cathétérisme cardiaque pour 12 patients.

Une valvulopathie est retrouvée chez 46.7% des patients (parmi ces patients une insuffisance mitrale est présente dans 39% des cas, une insuffisance aortique dans 20% des cas, un rétrécissement aortique dans 5% des cas et un rétrécissement mitral dans 1% des cas.) 32(44.4%) des patients ont une calcification valvulaire : 24(33%) calcifications de la valve aortique ou 22(30%) calcifications de la valve mitrale et 14(19%) patients ont des calcifications au niveau de ces deux valves) à l'ETT.

Une association statistique est mise en évidence entre la présence de calcifications valvulaires et la présence de valvulopathies ainsi qu'avec la dysfonction diastolique ( $p=0.013$ ) et avec la mesure doppler tissulaire à l'anneau mitral  $E/e'$  ( $p=0.05$ ) marqueur de rigidité myocardique.



**Figure 4. A :** Echocardiographie transthoracique en coupes parasternales : suivi d'une extension rapidement progressive de la calcification d'une valve mitrale. **B :** Coupes scanographiques axiales en reconstruction de type MIP mettant en évidence l'extension rapide des calcifications valvulaires aortiques (flèche) et mitrales (tête de flèche) en 5 ans. **C :** Evolution rapidement progressive du rétrécissement valvulaire aortique avec élévation des gradients de pression.

## **Evaluation de l'association entre la présence de calcifications articulaires (périphériques, axiales) et vasculaires (valvulaires et aortiques)**

Les calcifications valvulaires sont significativement associées à la présence de calcifications vasculaires aortiques en prenant en compte la totalité des calcifications aortiques ( $p=0.03$ ), et sont également associées à la présence de calcification en différenciant les segments aortiques : segment horizontal ( $p=0.009$ ) ; segment descendant ( $p=0.017$ ) ; la relation tend à être significative pour le segment viscéral ( $p=0.057$ ), mais ne l'est pas pour le segment terminal. Il n'y a pas d'association avec les calcifications scanographiques rachidiennes ni radiographiques des mains.

Les calcifications vasculaires aortiques sont associées à la présence de calcifications rachidiennes ( $p=0.007$ ) et à la présence de calcifications périphériques des mains ( $p=0.003$ ).

## **Caractéristiques cliniques et biologiques des patients atteints de ScS présentant des calcifications articulaires (axiales et périphériques) et /ou vasculaires (valvulaires et aortiques)**

Les calcifications radiographiques sous-cutanées et péri-articulaires des mains sont associées significativement à l'âge ( $p<0.001$ ), à la durée d'évolution de la sclérodermie ( $p=0.002$ ), à la présence de télangiectasies ( $p=0.004$ ) et d'ulcères digitaux ( $p=0.022$ ). Les calcifications scanographiques rachidiennes sont associées significativement à l'âge ( $p<0,05$ ) et aux formes cliniques de ScS cutanée limitée ( $p =0,027$ ).

L'atteinte calcifiante des valves cardiaques est associée à l'âge ( $p=0.004$ ) sans différence significative entre les formes cutanées limitées ou diffuses. Concernant les calcifications vasculaires aortiques, elles sont associées à l'âge ( $p<0.0001$ ), à la durée d'évolution de la sclérodermie ( $p=0.0128$ ) et à la forme de ScS ( $p=0.025$ ).

## **Facteurs pronostiques des patients atteints de ScS présentant des calcifications articulaires (axiales et périphériques) et/ou vasculaires (valvulaires et aortiques)**

Les calcifications radiographiques sont associées statistiquement et significativement à l'HTAP ( $p=0,0005$ ). La présence de calcifications rachidiennes du segment postérieur ( $p=0,029$ ) et foraminales ( $p=0,041$ ) prédisposent à une pneumopathie interstitielle commune. Les calcifications foraminales sont associées au décès ( $p=0.001$ ).

Les calcifications valvulaires sont associées à l'HTAP ( $p=0.002$ ) et au décès ( $p=0.004$ ). Concernant les calcifications vasculaires aortiques, elles sont associées au décès ( $p=0.049$ ) mais pas aux facteurs pronostiques tels que l'HTAP ou la pneumopathie infiltrante pulmonaire.



# Discussion

Il s'agit de la première étude qui montre une relation étroite entre calcifications articulaires (périphériques et rachidiennes) et calcifications vasculaires (valvulaires et aortiques) dans une large population de 77 patients atteints de ScS.

Cette étude a été réalisée sur un échantillon représentatif de ScS avec une prédominance classiquement observée de formes cutanées limitées (75%). En effet, les données cliniques montrent un taux de pneumopathie infiltrante diffuse de 31,2 % pour des prévalences habituellement retrouvées entre 16 et 90%. Dans notre étude, 7,8% des patients présentent une PIC, avec des lésions fibrosantes retrouvées dans la littérature dans 15% des cas. (4) Une HTAP est observée chez 15,6% des patients, fréquence habituellement comprise entre 7,8% et 13% (28–30). La prévalence des ulcérations digitales est de 50,6% pour des valeurs connues entre 34% et 58% dans différentes séries. (2, 47) De même, les lésions structurales articulaires (érosions, pincement), péri-articulaires (calcifications et rétraction cutanée) et osseuse (acro-ostéolyse, déminéralisation) observées sur les radiographies des mains concordent avec ce qui a été décrit dans la littérature. Concernant plus particulièrement les calcifications sous cutanées et péri-articulaires, leur prévalence est de 36,4% et sont retrouvées dans la littérature entre 12% et 42% (8,9,11,14,32,33). Pour la présence de calcifications rachidiennes, une seule étude réalisée par Ogawa et al (34) a mis en évidence des calcifications intra-canalaires sur 29 % des scanners thoraciques réalisés dans une population de 41 patients atteints de ScS. Nous retrouvons une prévalence de lésions calcifiantes intra-canalaires de même ordre à 27%. L'analyse descriptive des scanners dans notre population de 77 ScS a permis de mettre en évidence au moins une calcification rachidienne chez 83 % des patients : 80,5%, situées dans le segment antérieur, 35,1% dans le segment postérieur et pour finir 27% dans le segment intra-canaire. Nous avons montré dans cette étude qu'il existe une association entre la présence de calcifications articulaires périphériques radiographiques (calcifications sous-cutanées et péri-articulaires) et l'existence de calcifications rachidiennes toutes localisations confondues à partir de scanners thoraciques, thoraco-abdomino-pelvien ou lombaire réalisés dans le cadre d'actes de soins. Les calcifications sous-cutanées, péri-articulaires correspondent classiquement à des dépôts de sels calciques sous la forme de cristaux d'hydroxyapatite de calcium. Nous avons ici éliminé les principales étiologies à l'origine de calcification articulaires ou abarticulaires à savoir les désordres phosphocalciques, l'insuffisance rénale, et l'hyperparathyroïdie.

L'échocardiographie est réalisée dans la ScS pour dépister une HTP et indiquer la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit. Cette hypertension pulmonaire peut être pré-capillaire (origine vasculaire et/ou pulmonaire) ou post-capillaire (dysfonction diastolique pouvant être liée à la rigidité myocardique dans la sclérodermie). Il a été démontré dans la ScS une prévalence importante de dysfonctionnement myocardique qui est reconnu comme un facteur de mauvais pronostic (5,38,39). Ce dysfonctionnement myocardique dans la ScS est habituellement évalué par des anomalies de perfusion myocardique explorées par l'IRM et la scintigraphie myocardique au thallium. Les données de ces examens n'ont pas été exploitées dans notre étude et par ailleurs ces examens n'ont pas été réalisés de façon systématique dans notre population. Sur les 77 patients ScS, 12 patients présentent



une HTP pré-capillaire confirmée par le cathétérisme cardiaque. Dans le cadre du dépistage échographique d'HTP, une évaluation des atteintes valvulaires et des dysfonctions systoliques et diastoliques a été réalisée de façon systématique par un cardiologue expert. Malgré l'absence de données concernant la perfusion myocardique, nous avons mis en évidence de façon originale la présence de dépôts calciques des valves mitrales et aortiques de façon binaire et semi quantitatives en 4 grades. Notre étude montre pour la première fois une prévalence de 44,4 % de dépôts calciques valvulaires mitrale et aortique. Cette atteinte calcique valvulaire est connue mais décrite uniquement sur quelques cas reports.(35–37). Cette atteinte calcique valvulaire a pour principale conséquence d'augmenter les gradients transvalvulaires et de participer à la dysfonction diastolique. Ces résultats montrent pour la première fois dans la ScS, une association entre la présence de calcifications valvulaires et l'existence d'HTAP, de dysfonction diastolique à FEVG conservée et des marqueurs de rigidité myocardique. Cette possible participation post-capillaire à l'HTP peut conduire à des modifications de la prise en charge thérapeutique.

Le score calcique scanographique le plus connu est celui des artères coronaires. Ce score marque la présence d'athérome calcifié des artères coronaires et sa quantité exprimée par un score global reflète l'importance de l'athérosclérose coronaire et prédit le risque d'accident coronarien (26,40) ou d'AVC dans des populations à risques vasculaires connus (lupus, polyarthrite rhumatoïde, insuffisance rénale et sclérodémie systémique). (17,18,41) Nos scanners n'étant pas synchronisés au rythme cardiaque, il ne nous a pas été possible d'évaluer ce score calcique au niveau des artères coronaires. Cependant des études ont montré l'association entre calcification scanographique de l'aorte thoracique et la présence de calcifications des artères coronaires (42,43). Indépendamment, la présence de calcifications aortiques abdominales est associée à la survenue d'évènements cardiovasculaires (AVC, syndrome coronarien aigu et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) (44,45). Nous avons donc calculé un « calcium scoring » des 4 segments de l'aorte : horizontale, descendante, viscérale et terminale à partir de scanners TAP. La présence de calcifications aortiques a été observée chez 47 patients (61%) et une stratification des patients en fonction du score calcique en deux catégories de sévérité a pu être réalisée. Nous démontrons également pour la première fois une relation significative entre la présence de calcification aortique tout type confondu, de calcification de l'aorte horizontale et descendante et la présence de calcification valvulaires à l'échographie. Concernant les facteurs de risque de développer des dépôts calciques vasculaires, 19.5% de nos ScS présentaient une dyslipidémie. Cependant aucune association n'a été retrouvée entre la présence des facteurs de risques vasculaires (HTA, tabac, diabète, obésité, dyslipidémie) et la présence de calcifications vasculaires et valvulaires dans notre population. Les conséquences de ces calcifications aortiques sont d'augmenter la pression artérielle et d'aggraver ainsi la post charge cardiaque.

Nous montrons donc que le processus de calcification est généralisé touchant à la fois les structures articulaires et vasculaires. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que la présence de calcifications articulaires et/ou vasculaires est associée à la physiopathologie de la ScS indépendamment des facteurs de risque cardio-vasculaires ou de désordre du métabolisme phospho-calcique. La particularité de ce processus calcifiant est qu'il est fortement associé d'une part à l'âge et d'autre

part à des événements physiopathologiques propres à la ScS à savoir : un dysfonctionnement cellulaire (cellules endothéliales, lymphocytes, fibroblastes, tendinocytes et chondrocytes) plus ou moins sous contrôle de médiateurs systémiques, initialement pro-inflammatoires puis dans un second temps pro-fibrosants. Ces résultats devront être confrontés à des populations témoins ou des populations présentant une maladie inflammatoire rhumatismale à risque vasculaire reconnu (PR et SpA). L'utilisation d'inhibiteurs calciques, de biphosphonates, d'antivitamine K, ou de colchicine dans le but de ralentir le processus de calcification articulaire n'a pas été concluante. La réduction du processus de calcification passe probablement par un meilleur contrôle de la phase inflammatoire de la maladie grâce notamment au développement de thérapies ciblées tels qu'en attestent les essais actuels avec les anti-TNF, le rituximab, le tocilizumab.(46–48)

Concernant la relation entre la présence de calcifications (vasculaires et ou articulaires) et les caractéristiques cliniques de la maladie, nous montrons que la durée d'évolution de la maladie est associée à la survenue de calcifications radiographiques et de calcifications vasculaires aortiques. Les télangiectasies et les ulcères digitaux sont associés aux calcifications sous cutanées et péri-articulaires radiographiques. Comme l'ont décrit Avouac et al (14) et Johnstone et al. (38) nous confirmons l'association des calcifications sous cutanées et péri-articulaires avec la présence d'ulcères digitaux, ce qui reflète pour ces auteurs l'atteinte vasculaire de la ScS. Cependant nous ne retrouvons pas d'association entre l'atteinte vasculaire (valvulaire et aortique) et la présence d'ulcères digitaux. Finalement, la forme ScS cutanée limitée semble être associée davantage aux calcifications scanographiques rachidiennes et aortiques.

Sur le plan pronostique, notre étude montre pour la première fois que l'HTAP est associée avec la présence de calcifications radiographiques et valvulaires ; et la PIC avec la présence de calcifications foraminales et du segment postérieur. Cette étude montre également que la présence de calcifications foraminales, valvulaires et à un moindre degré aortique peut être considérée comme un nouveau marqueur de mortalité. La découverte de ces atteintes calciques constitue un tournant évolutif de la maladie. Ceci souligne l'importance d'un parcours de soins établi du patient atteint de ScS auprès des différents spécialistes (pneumologues, cardiologues, dermatologues, vasculaires, internistes, rhumatologues et radiologues) et d'une prise en charge thérapeutique ciblée multidisciplinaire dans le but de ralentir l'apparition de ces processus calcifiants articulaires et vasculaires. Cette approche multidisciplinaire est également indispensable pour établir de nouveaux protocoles de recherche.

# Références

1. Servettaz A, Agard C, Tamby MC et al. [Systemic sclerosis: pathophysiology of a multifaceted disease]. *Presse Médicale* 2006;35(12 Pt 2):1903-15.
2. Mouthon L, Rannou F, Bérezné A et al. Patient preference disability questionnaire in systemic sclerosis: a cross-sectional survey. *Arthritis Rheum* 2008;59(7):968-73.
3. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynaud J-P et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(2):154-67.
4. Allanore Y, Avouac J, Kahan A. Systemic sclerosis: an update in 2008. *Joint Bone Spine* 2008;75(6):650-5.
5. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10):1809-15.
6. Pope JE. Survival is improving in systemic sclerosis: true or false? *Rheumatol Oxf Engl* 2012;51(6):959-61.
7. Pope JE. Musculoskeletal involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29(2):391-408.
8. La Montagna G, Sodano A, Capurro V et al. The arthropathy of systemic sclerosis: a 12 month prospective clinical and imaging study. *Skeletal Radiol* 2005;34(1):35-41.
9. Baron M, Lee P, Keystone EC. The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Rheum Dis* 1982;41(2):147-52.
10. Catoggio LJ, Evison G, Harkness JA et al. The arthropathy of systemic sclerosis (scleroderma); comparison with mixed connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1983;1(2):101-12.
11. Erre GL, Marongiu A, Fenu P et al. The « sclerodermic hand »: a radiological and clinical study. *Jt Bone Spine* 2008;75(4):426-31.
12. Misra R, Darton K, Jewkes RF et al. Arthritis in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1995;34(9):831-7.
13. Tuffanelli DL, Winkelmann RK. Systemic scleroderma, A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 1961;84:359-71.
14. Avouac J, Guerini H, Wipff J et al. Radiological hand involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(8):1088-92.
15. Nitsche A. Raynaud, digital ulcers and calcinosis in scleroderma. *Reumatol Clin* 2012;8(5):270-7.
16. Avouac J, Walker UA, Hachulla E et al. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis* 2014-205295.

17. Mok MY, Lau CS, Chiu SSH et al. Systemic sclerosis is an independent risk factor for increased coronary artery calcium deposition. *Arthritis Rheum* 2011;63(5):1387-95.
18. Khurma V, Meyer C, Park GS et al. A pilot study of subclinical coronary atherosclerosis in systemic sclerosis: coronary artery calcification in cases and controls. *Arthritis Rheum* 2008;59(4):591-7.
19. Emad Y, Al-Sherbeni H, Ragab Y et al. Arterial vasculopathy in systemic sclerosis: computerized tomography (CT) angiographic features of macrovascular and microvascular upper limbs arteries. *Jt Bone Spine* 2014;81(5):433-7.
20. Ngian G-S, Sahhar J, Wicks IP et al. Arterial stiffness is increased in systemic sclerosis: a cross-sectional comparison with matched controls. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(6 Suppl 86):S-161-6.
21. Veale DJ, Collidge TA, Belch JJ. Increased prevalence of symptomatic macrovascular disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1995;54(10):853-5.
22. Ho M, Veale D, Eastmond C, Nuki G, Belch J. Macrovascular disease and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59(1):39-43.
23. Au K, Singh MK, Bodukam V et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2011;63(7):2078-90.
24. Ungprasert P, Charoenpong P, Ratanasrimetha P et al. Risk of coronary artery disease in patients with systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2014;33(8):1099-104.
25. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2015;ehv317.
26. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(4):827-32.
27. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 2009;22(2):107-33.
28. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52(12):3792-800.
29. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis: Recent insights. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2015;82(3):148-53.
30. Mukerjee D, St George D, Coleiro B et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62(11):1088-93.
31. Mihai C, Landewé R, van der Heijde D et al. Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2015

32. Allali F, Tahiri L, Senjari A et al. Erosive arthropathy in systemic sclerosis. *BMC Public Health* 2007;7:260.
33. Koutaissoff S, Vanthuyne M, Smith V et al. Hand Radiological Damage in Systemic Sclerosis: Comparison with a Control Group and Clinical and Functional Correlations. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40(5):455-60.
34. Ogawa T, Ogura T, Ogawa K et al. Paraspinal and intraspinal calcinosis: frequent complications in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(10):1655-6.
35. Jones EW. Valvular Disease of the Heart in Systemic Scleroderma. *Br J Dermatol* 1962;74(5):183-90.
36. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT et al. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969;46(3):428-40.
37. Dewani MS, Qadri SR, Lone MA et al. Progressive systemic sclerosis (scleroderma), carcinoma breast and valvular heart disease: an unusual combination. *J Postgrad Med* 2000;46(3):181-3.
38. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl* 2006;45 Suppl 4:iv14-7.
39. Plastiras SC, Toumanidis ST. Systemic sclerosis: the heart of the matter. *Hell J Cardiol HJC* 2012;53(4):287-300.
40. Budoff MJ, Gul KM. Expert review on coronary calcium. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(2):315-24.
41. Wang S, Yiu K-H, Mok M-Y et al. Prevalence and extent of calcification over aorta, coronary and carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis. *J Intern Med* 2009;266(5):445-52.
42. Wong ND, Sciammarella M, Arad Y et al. Relation of thoracic aortic and aortic valve calcium to coronary artery calcium and risk assessment. *Am J Cardiol* 2003;92(8):951-5.
43. Eisen A, Tenenbaum A, Koren-Morag N et al. Calcification of the thoracic aorta as detected by spiral computed tomography among stable angina pectoris patients: association with cardiovascular events and death. *Circulation* 2008;118(13):1328-34.
44. Wong ND, Lopez VA, Allison M et al. Abdominal Aortic Calcium and Multi-Site Atherosclerosis: The Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2011;214(2):436-41.
45. Chuang ML, Leslie RW, Massaro JM, Manders ES, Fox CS, Hoffmann U, et al. Distribution of Abdominal Aortic Calcium by Computed Tomography: Impact of Analysis Method on Quantitative Calcium Score. *Acad Radiol* 2013;20(11).
46. Avouac J, Allanore Y. Targeted immunotherapies in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(2 Suppl 81):165-72.
47. Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M et al. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2015;14(11):1072-8.

48. Jordan S, Distler JHW, Maurer B et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1188-94.

VU

NANCY, le **06/10/2015**

Le Président de Thèse

**Professeur I. CHARY-VALCKENAERE**

NANCY, le **7/10/2015**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur M. BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 8063

NANCY, le **09/10/2015**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

### Introduction

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'association entre les calcifications articulaires (axiales et périphériques) et les calcifications vasculaires (valvulaires et aortiques) dans une population de sclérodémie systémique (ScS) (n=77) et d'en déterminer leurs associations avec l'expression clinique, biologique et pronostique de la maladie.

### Patients et Méthode

Etude descriptive analytique, rétrospective, monocentrique incluant 77 patients suivis au CHU entre 2000 et 2014 présentant une ScS-cutanée limitée (ScScl) ou une ScS-cutanée diffuse (ScScd) respectant les critères de classification de l'ACR/EULAR 2013. La présence des calcifications radiographiques des mains, scanographiques rachidiennes, échocardiographiques valvulaires a été évaluée de manière binaire et également de manière semi-quantitative pour les calcifications valvulaires aortiques et mitrales. Les calcifications aortiques ont été mises en évidence à l'aide d'un « calcium scoring » en divisant l'aorte en quatre segments. Les facteurs pronostiques sont l'atteinte pulmonaire scanographique interstitielle, l'HTAP et nous avons recherché les atteintes associées au décès.

### Résultats

Sur les 77 patients âgés en moyenne de 56,9 ans, 58(75%) présentent une ScScl et 19(25%) une ScScd. L'évaluation radiographique met en évidence une prévalence de calcifications sous-cutanées et péri-articulaires de 36.4%, associées à la survenue d'ulcères digitaux (p=0.022). 64 (83%) patients présentent des calcifications rachidiennes (segment antérieur (80.5%), segment canalaire (27.3%); segment postérieur (35.1%)). Les calcifications valvulaires sont présentes chez 44.4% des patients et 47(61%) patients ont un score calcique aortique positif. Il existe d'une part une association entre la présence de calcifications des mains et rachidiennes (p=0.018), et entre les calcifications valvulaires et l'existence de calcifications vasculaires aortiques (p=0.03), d'autre part entre les calcifications vasculaires et les calcifications articulaires : rachidiennes (p=0.007) ainsi qu'avec les calcifications des mains (p=0.003). Sur le plan pronostique, l'HTAP est associée avec les calcifications radiographiques (p=0.0005) et valvulaires (p=0.002) ; la PIC est avec les calcifications foraminales (p=0.041) et du segment postérieur (p=0.029). Le décès est associé à la présence de calcifications foraminales (p=0,001), valvulaires (p=0.004) et aortiques (p=0.049).

### Conclusion

Cette étude montre pour la première fois une association entre les calcifications articulaires et vasculaires. Ces résultats suggèrent un processus de calcification généralisé pouvant constituer un indicateur de sévérité et de mortalité des patients atteints de ScS.

---

**TITRE EN ANGLAIS:** Joint and vascular calcifications in a population of 77 patients with systemic sclerosis

---

**THÈSE :** MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2015

---

**MOTS CLEFS :** Sclérodémie systémique, Calcifications, Articulaire, Vasculaire, Valvulaire

---

**INTITULÉ ET ADRESSE :**

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---