

SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

Ulcères digitaux et Nécroses digitales

Dr Meya ABDALLAH

Tlemcen Avril 2012

INTRODUCTION

- Affection rare
- Microangiopathie + auto-immunité + fibrose
- Expression variable des 3 composantes =
hétérogénéité clinique
- Atteinte vasculaire précoce: mode d'entrée
phénomène de Raynaud (90-95%)
- Ulcérations digitales : 25-75 %

Bogoch et al J Rheumatol 2005
Morell-Dubois et al Rev Med Int 2011

Complications des UD

- Gangrène et amputation
- Infection, ostéomyélite

} Hospitalisations

- Incidence des amputations digitales estimée à 1,2 patient-année

Hachulla et al J Rheumatol 2007

- Chronicité: durée moyenne de cicatrisation: 76,2 à 281,1 j

Amanzi et al Rheumatology 2010

- Récidives : 32%

Steen et al Rheumatology 2009

- Retentissement fonctionnel +++

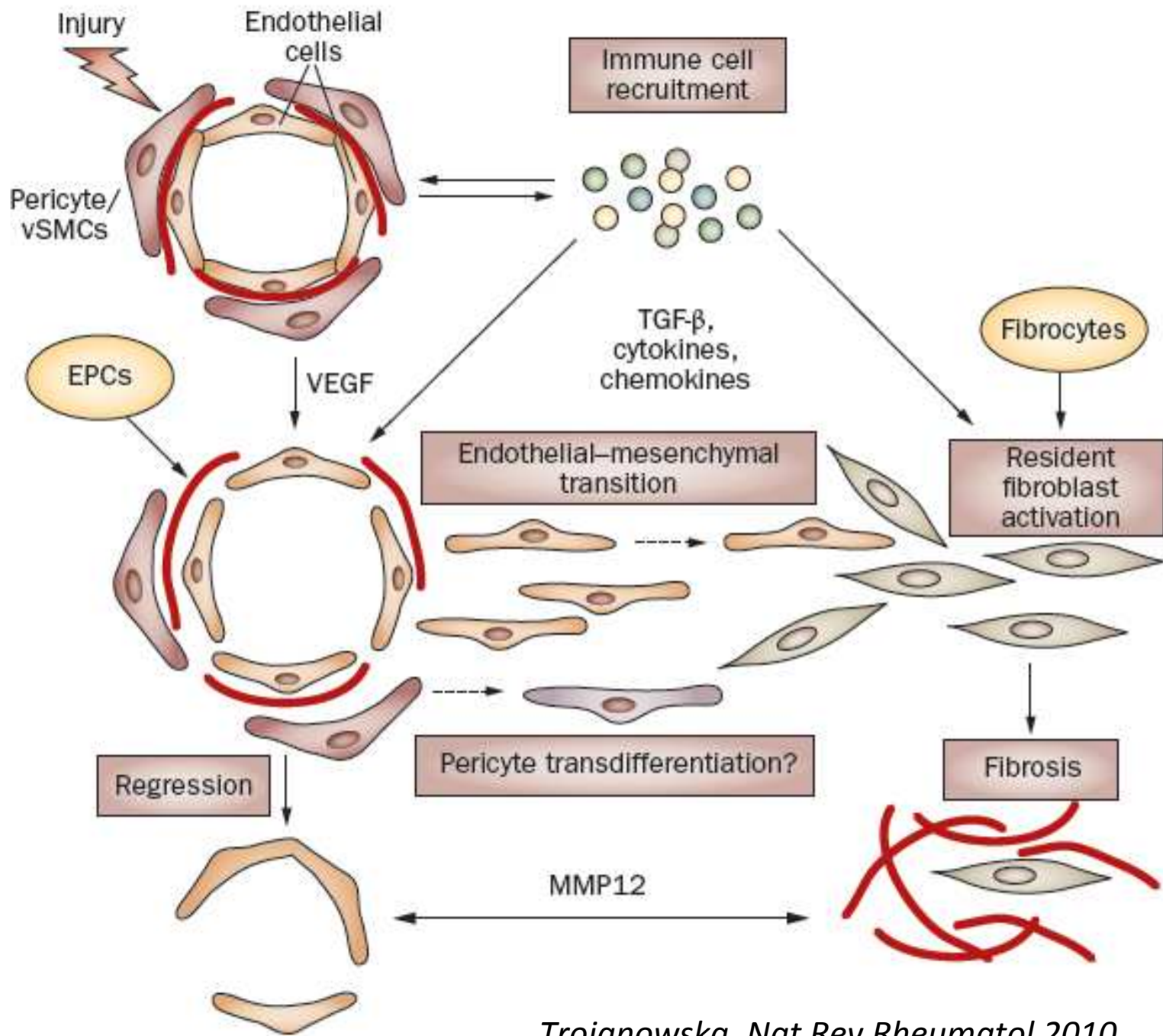
Impact of Systemic Sclerosis on Occupational and Professional Activity With Attention to Patients With Digital Ulcers

A. BÉREZNÉ,¹ R. SEROR,¹ S. MORELL-DUBOIS,² M. DE MENTHON,¹ E. FOIS,¹ A. DZEING-ELLA,¹
C. NGUYEN,³ E. HACHULLA,² L. GUILLEVIN,¹ S. POIRAUDEAU,³ AND L. MOUTHON¹

Table 3. Impact of SSc and DUs on activities of daily living*

| Parameters | Whole group (n = 189) | DUs (n = 60) | No DUs (n = 129) | <i>P</i> |
|---|--------------------------|-----------------|---------------------|----------|
| Daily activity limitation, range 0–10 | | | | |
| SSc-related | 4.4 ± 2.9 | 5.3 ± 3.05 | 4.05 ± 2.74 | 0.006 |
| DU-related | 2.1 ± 3 | 4.8 ± 3.34 | 0.8 ± 1.82 | < 0.0001 |
| Need help for home tasks, no./total (%) | 87/186 (46.7) | 39/59 (66.1) | 48/127 (37.8) | < 0.0001 |
| SSc-related | 88/184 (47.8) | 40/59 (67.8) | 48/125 (38.4) | < 0.0001 |
| DU-related | 41/182 (22.5) | 31/57 (54.4) | 10/125 (8) | < 0.0001 |
| Household help, hours | | | | |
| SSc-related paid | 4 ± 13.5 | 8 ± 21.5 | 2 ± 6.3 | 0.004 |
| DU-related paid | 1.5 ± 10 | 3.8 ± 16.5 | 0.4 ± 2.46 | 0.03 |
| SSc-related nonpaid | 9 ± 27 | 18.7 ± 40.8 | 4 ± 15 | 0.001 |
| DU-related nonpaid | 5.5 ± 22 | 15 ± 36 | 1 ± 8 | < 0.0001 |

* Values are the mean ± SD unless otherwise indicated. SSc = systemic sclerosis; DU = digital ulcer.



Perturbations du tonus vasculaire

↑ Activité des récepteurs α 2

Fibres nerveuses
Cellules musculaires lisses

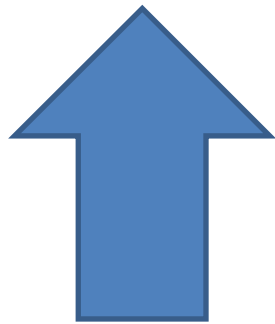
↓ neuropeptides vasodilatateurs:
CGRP, VIP,
Neurokinine A,
substance P

↑ endothéline
↑ angiotensine II
↑ activité tyrosine kinase
↑ sérotonine

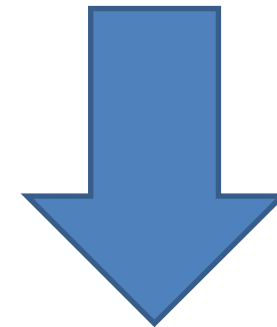
Cellule endothéliale

↓ NO
↓ Prostacycline

VASOCONSTRICTION



VASODILATATION



Mécanismes intravasculaires
Aggrégation plaquettaire
Activation leucocytaire
Déformation érythrocytaire
Hyperviscosité

Physiopathologie

- 3 mécanismes responsables des ulcérations digitales
 - Ischémique: vasculopathie fibro-proliférative intimale (microvaisseaux + artères radiale et cubitale)
 - Traumatique: dos des articulations des MCP et IPP en flexion avec peau scléreuse
 - Complication des lésions de calcinose: extrusion calcaire inflammatoire

Facteurs de risque d'UD

- Sexe masculin OR 2,24 [1,5-3,2]
- Age jeune lors de l'apparition du phénomène de Raynaud
- Phénomène de Raynaud sévère OR 1,55 [0,9-2,4]
- Sclérodermie systémique diffuse
 - 3656 patients base de données EUSTAR: UD 42,7% Ss diff Vs 32,9% Ss lim
 - UD plus fréquents en cas de Rodnan élevé (11 ± 10 vs 7 ± 6)
 - UD plus fréquents chez patients avec anti-Scl 70 OR 1,8 [1,3-2,49]
- Atteinte pulmonaire: troubles diffusion du CO, PID
- Arthralgies OR 3,8 [1,5-9,4]
- Cicatrices d'ulcération pulpaire OR 20 [6,5-62,1]
- Score capillaroscopique prédictif d'apparition d'UD?

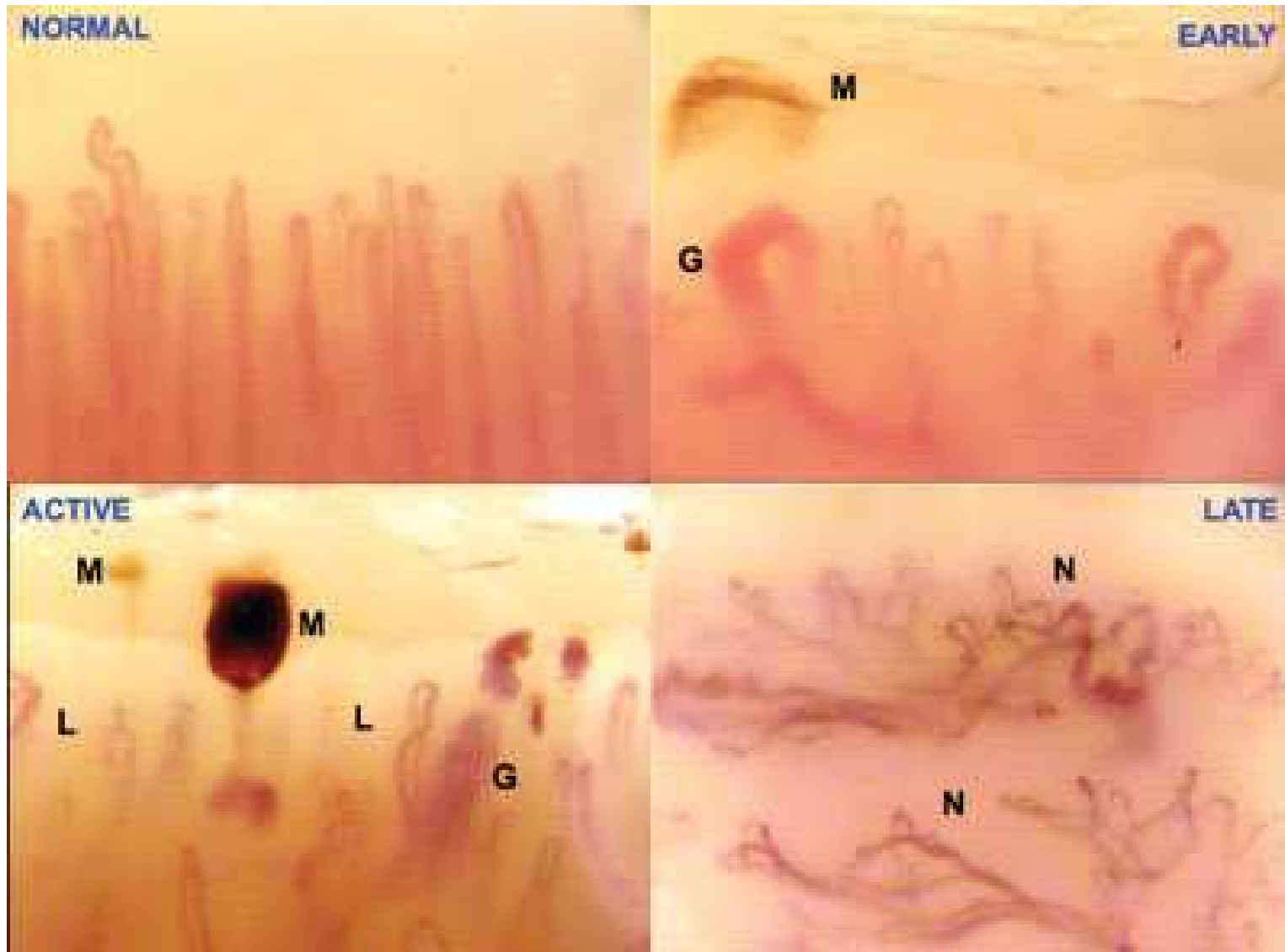
Hachulla et al, J Rheum 2007

Steen et al, Rheumatology 2007

Bérezné et al, Arthritis Care Research 2011

Khimdas et al, Arthritis Care Research 2011

Specific microvascular changes that characterize the different nailfold videocapillaroscopic SSc patterns



Capillaroscopic Skin Ulcer Risk Index: A New Prognostic Tool for Digital Skin Ulcer Development in Systemic Sclerosis Patients

M. SEBASTIANI, A. MANFREDI, M. COLACI, R. D'AMICO, V. MALAGOLI, D. GIUGGIOLI, AND C. FERRI

Table 3. Capillaroscopic features in patients with or without digital ulcers*

| | Ulcers (n = 35) | No ulcers (n = 85) | <i>P</i> |
|---|--------------------|-----------------------|----------|
| Maximum loop diameter, μm | 98.23 \pm 36.96 | 78.53 \pm 24.53 | 0.0009 |
| No. of giant capillaries | 2.52 \pm 1.70 | 1.99 \pm 0.98 | 0.0335 |
| Ratio of giant:total no. of capillaries | 0.52 \pm 0.30 | 0.23 \pm 0.15 | < 0.0001 |
| Total no. of capillaries | 5.37 \pm 2.28 | 9.23 \pm 2.24 | < 0.0001 |
| Tortuosities, % | 72 | 76 | NS |
| Microhemorrhages, % | 36 | 33 | NS |
| Raynaud's phenomenon duration, months | 132.7 \pm 126.7 | 103.5 \pm 113.6 | NS |
| SSc duration, months | 52.1 \pm 62.0 | 41.7 \pm 60.3 | NS |
| Skin cutaneous subsets, no. dcSSc/icSSc/lcSSc | 3/3/29 | 8/5/72 | NS |
| Autoantibodies, no. anti-Scl-70/ACAs/ANoAs | 12/17/5 | 26/35/16 | NS |
| Previous digital ulcers, no. (%) | 31 (89) | 28 (33) | < 0.0001 |

* Values are the mean \pm SD unless otherwise indicated. NS = not significant; see Table 2 for additional definitions.

Score capillaroscopique prédictif d'UD

- Capillaroscopie:
 - Nombre de capillaire N
 - Nombre de mégacapillaires M
 - Ratio M/N
 - Diamètre maximum des mégacapillaires D

CSURI (capillaroscopic skin ulcer risk index)

$$D \times M/N^2$$

- Seuil 2,94
- Sensibilité 94,3 % Spécificité 85,9 %
- VPP 73,33 % VPN 97,33 %

Aspects cliniques des UD

- Ulcères punctiformes de la pulpe digitale
 - Fréquents +++
 - Douleur – gêne fonctionnelle
 - Petite cicatrice rétractile définitive sensible
 - Cicatrices d'emblée (séquelles d'infarctus dermique infraclinique)



Aspects cliniques des UD

- Lésions sous et péri-unguéales
 - Hémorragies filiformes
 - Bande cyanique de la partie la plus distale du derme sous-unguéal sensible
 - Onycholyse
 - Peuvent entraîner la chute de l'ongle



Aspects cliniques des UD

- Nécroses digitales
 - Après phase d'ischémie permanente hyperalgique d'installation brutale
 - Se compliquent de pertes de substance
 - Entraînent un remodelage de la dernière phalange + résorption des houppes phalangiennes
 - Apparition de cyanose permanente, froide douloureuse de la dernière phalange → traitement anti-ischémique intensif



Aspects cliniques des UD

- Ulcères des zones d'extension des articulations digitales
 - Favorisés par contraintes mécaniques
 - Sclérose cutanée rétractile – formes évoluées



Aspects cliniques des UD

- Calcifications cutanées ulcérées
 - Ne témoignent pas d'un processus ischémique
 - Episodes inflammatoires s'apparentent aux réactions à corps étrangers
 - Laissent sourdre une bouillie crayeuse
 - Cicatrisation rapide après évacuation
 - Récidives fréquentes

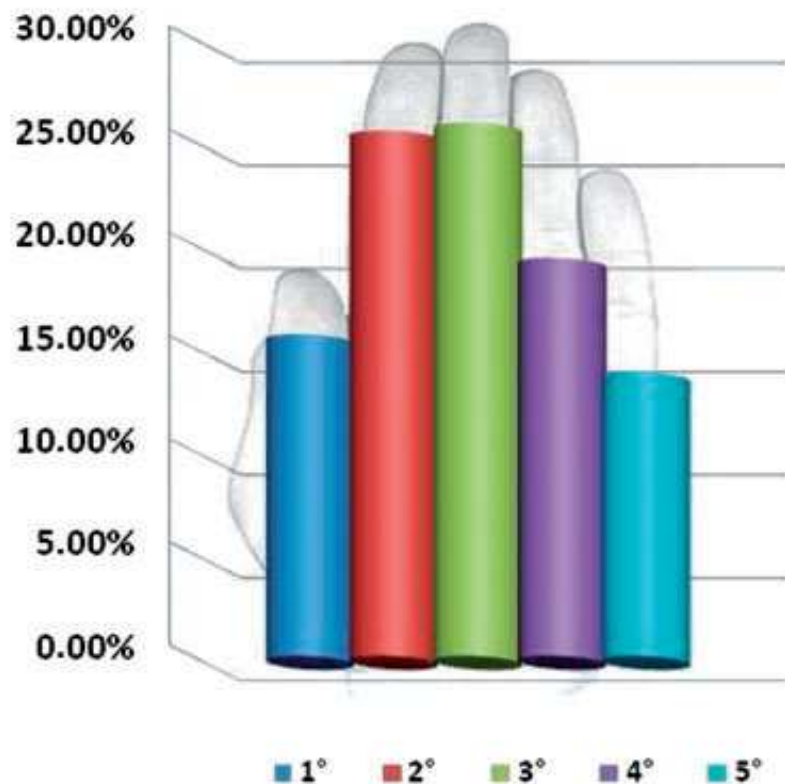


Original article

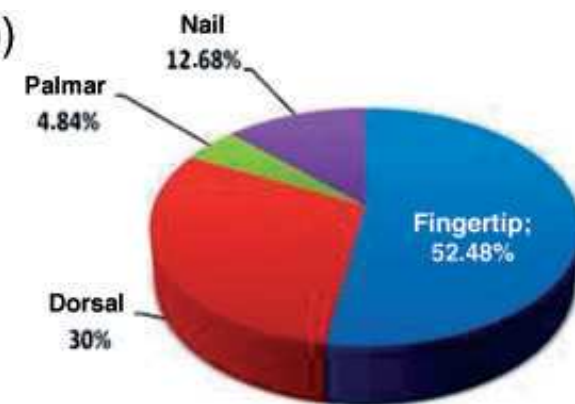
Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions

Laura Amanzi^{1,2,*}, Francesca Braschi^{1,2,*}, Ginevra Fiori^{1,2,*}, Felice Galluccio^{1,2,*}, Irene Miniati¹, Serena Guiducci¹, Maria-Letizia Conforti¹, Olga Kaloudi¹, Francesca Nacci¹, Oana Sacu¹, Antonio Candelieri³, Alberto Pignone⁴, Laura Rasero⁵, Domenico Conforti³ and Marco Matucci-Cerinic^{1,2}

(a)



(b)



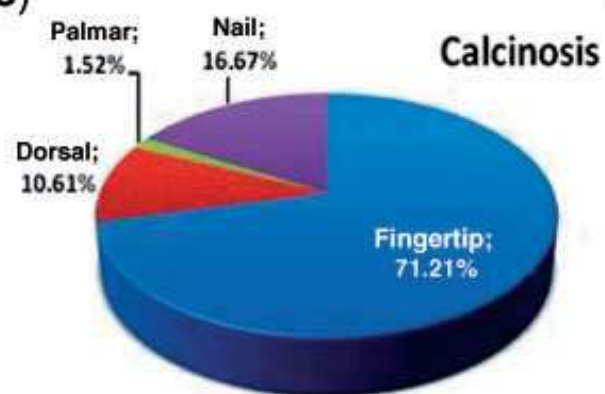
(c)



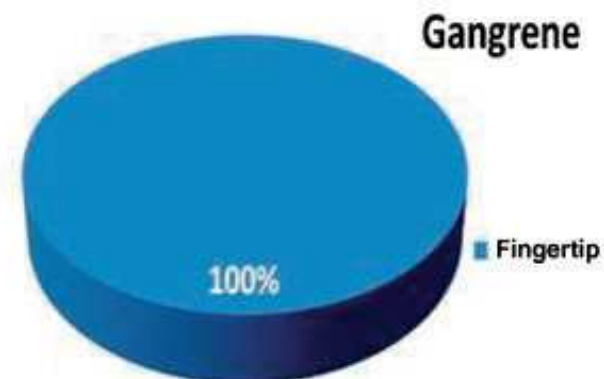
(d)



(e)



(f)



| | SSc patients (n = 100) | lcSSc (n = 70) | dcSSc (n = 30) |
|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Gender, <i>n</i> (%) | | | |
| Male | 14 | 5 (7.14) | 9 (30) |
| Female | 86 | 65 (92.86) | 21 (70) |
| Autoantibodies, % | | | |
| ACA | 52 | 74.29 | 6.67 |
| SCL70 | 48 | 25.71 | 93.33 |
| Lung involvement, % | 54.65 | 35.71 | 73.33 |
| HI, % | 23.25 | 17.14 | 26.67 |
| Renal involvement, % | 9.30 | 5.71 | 13.34 |
| Gastrointestinal involvement, % | 87.21 | 75.71 | 73.33 |
| Digital lesions, <i>n</i> (%) | | | |
| DPS | 712 (44.11) | 554 (47.15) | 158 (35.99) |
| DU | 792 (49.07) | 522 (44.43) | 270 (61.5) |
| Calcinosis | 110 (6.82) | 99 (8.42) | 11 (2.51) |
| Gangrene | 7 (0.88) | 3 (42.86) | 4 (57.14) |

Traitement

Traitement préventif non médicamenteux

- Hygiène de vie
 - Protection contre le froid+++
 - Arrêt du tabac +++
 - Eviter les substances vasoconstrictrices: dérivés de l'ergot de seigle, β bloquants, traitements de l'hyperprolactinémie (Bromocriptine, Cabergoline, Lisuride), antiparkinsonien (Pergolide), vasoconstricteurs nasaux.
 - Attention aux traumatismes!
- Rééducation

↑ Activité des récepteurs α 2

α bloquants

Fibres nerveuses
Cellules musculaires lisses

↓ neuropeptides vasodilatateurs:
CGRP, VIP,
Neurokinine A,
substance P

↑ endothéline
↑ angiotensine II
↑ activité tyrosine kinase
↑ sérotonine

Cellule endothéliale

Inhibiteurs phosphodiesterases
Inhibiteurs calciques

↓ NO
↓ Prostacycline

Bosentan, losartan,
inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Inhibiteurs phosphodiesterases
Inhibiteurs calciques, iloprost

VASOCONSTRICTION

VASODILATATION

Mécanismes intravasculaires
Aggrégation plaquettaire
Activation leucocytaire
Déformation érythrocytaire
Hyperviscosité

Gayraud. J Bone Spine 2007

Fibrinolytiques, antiagrégants, arrêt du tabac

Traitements médicamenteux

Inhibiteurs calciques

- Effet démontré dans le traitement du phénomène de Raynaud au cours de la sclérodermie
- Efficacité sur UD?
 - Etude contrôlée en cross over 10 patients: amélioration non significative du nombre d'UD

Meyrick Thomas et al Br J Dermatol 1987

- Méta-analyse de 8 études total patients 109
 - ↓ nombre d'ulcérations digitales ?
 - PR primaire et secondaire
 - Faible effectif de patients atteints de sclérodermie 7 à 27

Thompson et al Arthritis Rheum 2001

TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Analogues de la prostacycline

| Etude | Dose | Durée suivi | Nbre patients /SS | Nbre UD | Effets Raynaud | Effets UD | Ref |
|--------------------------------------|---|-------------|-------------------|---------|----------------|-----------|--------------------------------|
| Randomisée + Cross Over vs placebo | 2ng/kg/mn x6hx3j | 2x6 S | 29/26 | 8 | + | + NS | <i>Ann Rheum Dis 1988</i> |
| Randomisée simple aveugle | 0,5-2ng/kg/minX8hX3j puis 8S vs nifédipine 30mg - 60mg à 4S | 16 S | 23/23 | NP | + NS | + NS | BMJ 1989 |
| Randomisée double aveugle | 2ng/kg/mn vs0,5 6hx3j | 8 S | 55/43 | 15 | NS | +NS | <i>Ann Rheum Dis 1991</i> |
| Randomisée double aveugle vs placebo | 0,5-2ng/kg/mn x5j | 10 S | 35/35 | 8 | NS | + | <i>J Rheumatol 1992</i> |
| Randomisée double aveugle vs placebo | 0,5-2ng/kg/mn x5j | 9 S | 131/131 | 73 | + | + NS | <i>Ann Intern Med 1994</i> |
| Randomisée simple aveugle | 2ng/kg/mn x8hx5j puis 1x/6 S vs nifédipine 40mg/j | 12 mois | 46/46 | 17 | NS | NS | <i>Clin Exp Rheumatol 2001</i> |

Iloprost oral

- Etude contrôlée comparant béraprost per os vs placebo pendant 6 à 12 mois chez 107 patients ayant un phénomène de Raynaud compliqué d'ulcérations digitales:
 - Pas d'effet sur la fréquence ni sur la sévérité des crises
 - Tendence à la diminution de la taille des ulcérations

J Rheumatol 1999;26:2173-8

Iloprost

- Faible niveau de preuve de l'efficacité de l'iloprost sur la cicatrisation des UD
- Mais reste largement prescrit à visée curative
 - Absence d'alternative à niveau de preuve supérieur
 - Impression globalement positive de son efficacité
- Iloprost utilisé en prévention des UD protocoles variables (consensus d'experts)

Epoprostenol

- Effet bénéfique sur la cicatrisation des UD dans une étude non retrouvé dans une autre
- Etudes à faibles effectifs < 15
- Meilleure tolérance que l'Iloprost
- Voie veineuse centrale

Rev Med Interne 1985;6:581-9

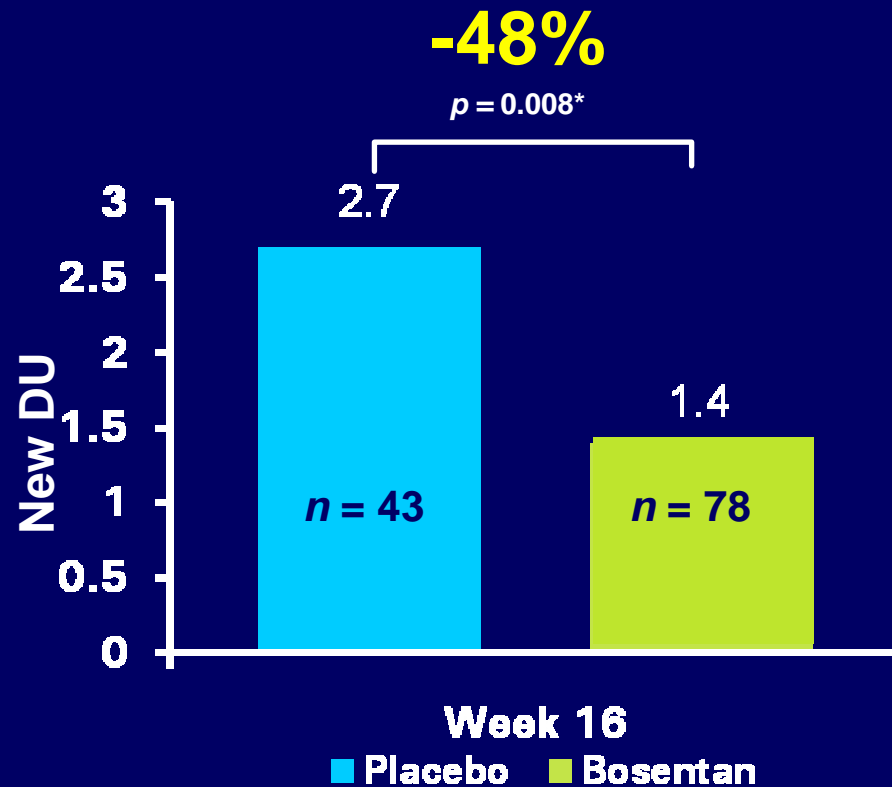
J Cardiovasc Pharmacol 1995;26:388-93

TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

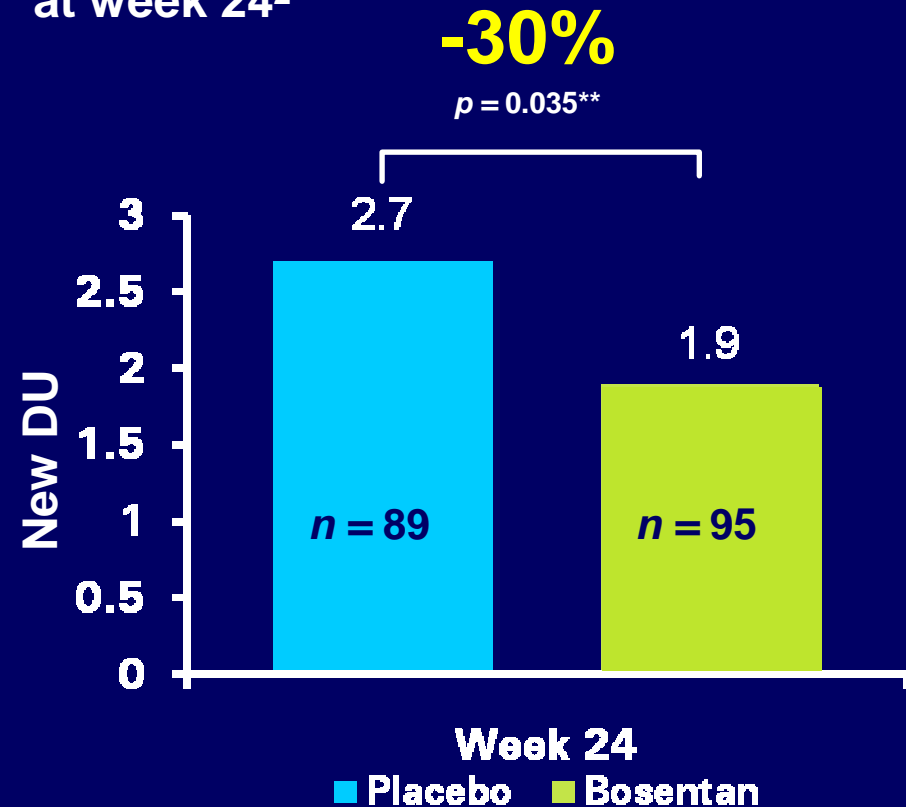
Antagonistes des récepteurs de
l'endothéline 1

Effect of bosentan in reducing the number of new DU

RAPIDS-1: Occurrence of new DU at week 16¹



RAPIDS-2: Occurrence of new DU at week 24²



1. Korn JH, et al. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3985-93.
2. Matucci Cerinic M, et al. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:32-38.

TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Inhibiteur des phosphodiésterases

Inhibiteurs des phosphodiesterases de type V

Sildénafil

| Etude | Nbre patients | UD | Dose | Durée | Effet Raynaud | Effet UD | Ref |
|----------------------|---------------|----|-------------|--------------|---------------|----------------------------|-----------------------------|
| Ouverte | 10 | NP | 50 mg/j | NP | + | + Récidive à l'arrêt | <i>Arthritis Rheum 2003</i> |
| Contrôlée vs placebo | 18/14SS | 6 | 50mgx2 | 4 S | + | Réduction taille +récidive | <i>Circulation 2005</i> |
| Ouverte | 16 SS | 16 | Moy 114mg/j | Moy 5,2 mois | NP | Réduction nombre | <i>Ann Rheum Dis 2010</i> |

Inhibiteurs des phosphodiesterases de type V

Tadalafil

| Etude | Nbre patients | UD | Dose | Durée | Effet Raynaud | Effet UD | Ref |
|----------------------------------|---------------|----|------------|------------|---------------|----------|-----------------------------|
| Randomisée vs placebo cross over | 24 SS | 24 | 20 mg 1j/2 | 6 semaines | + | + | <i>Rheumatology 2010</i> |
| Randomisée vs placebo | 53 SS | 18 | 20mg/j | 8 S | + | + | <i>Arthritis Rheum 2010</i> |

AUTRES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

■ **Atorvastatine**

Etude randomisée Atorvastatine 40 mg/j vs placebo X 4 mois, N=84

JRheumatol 2008;35:1801-8

■ **N-acétyl-cystéine**

Etude ouverte 22 patients Raynaud suivis 11 semaines

17 patients UD (2,9±1,6)

Dose de charge 150 mg/Kg X 2 h puis 15 mg/Kg/h X 5 j

J Rheumatol 2001;28:2257-62

■ **Facteurs de croissance**

Etude ouverte G-CSF 5 µg/Kg pendant 5 jours

26 sclérodermiques UD réfractaires

Reumatismo 2006;58:26-30

■ **Vitamine E gel**

Etude ouverte Vit E 2 fois /semaine vs placebo

N= 27, 86 UD

Clin Exp Reumatol 2009;27:51-4

Pentoxifylline, fibrinolytiques, antiaggrégants, anticoagulants, dihydroergocryptine, naftidrofuryl

- Pas d'études contrôlées
- Utilisés en cas d'ischémie aiguë

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Traitement chirurgical

- Place limitée
- Amputations: ostéo-arthrite, nécrose
- Exérèse souvent partielle des calcinoses
- Sympathectomie digitale:
 - Bon résultats à cours terme sur les UD et la symptomatologie
 - Récidives très fréquentes à long terme
- Reconstruction artérielle digitale
- Arthrodèse en position de fonction des IPP

Can J Anesth 2006;53:258-62

J Vasc Surg 2002; 36:57-61

Postgrad Med J 2002;78:682-4

SOINS LOCAUX ET TRAITEMENT DES SURINFECTIONS

Soins locaux

- Nettoyage des plaies
- Eviter antiseptiques et antibiotiques locaux
- Pansements hydrocolloïdes +++
- Hydrogel en cas de nécrose
- Hydrocellulaires- film de polyuréthane-
- Tulle neutres, vaselinés ou paraffinés
- Antalgiques

Presse Med 2008;37:271-85

Traitement des surinfections

- Prélèvements locaux + hémocultures
- Radio, Echo, IRM
- Germes en cause: staph doré, streptocoque hémolytique du groupe A, bacilles Gram négatif, anaérobies
- Traitement antibiotique

Presse Med 2008;37:271-85

TRAITEMENT DE L'ISCHÉMIE AIGUË

Traitement de l'ischémie aiguë

- Association thérapeutique:
 - Nifédipine 10 à 30 mg X 3 par jour
 - Aspirine à dose antiagrégante
 - Bloc digital à la lidocaïne
 - Iloprost IV
 - Héparine à dose anticoagulantes (48 à 72 heures) si persistance de l'ischémie ou atteinte des gros troncs
 - Sympathectomie digitale dans les cas réfractaires

N Engl J Med 2002; 347:1001-8

En Résumé

- Traitement curatif:
 - Soins locaux
 - Inhibiteurs calciques
 - iloprost
 - Antiaggrégants+/-
- Traitement préventif:
 - Eviction des facteurs favorisants
 - Rééducation
 - Inhibiteurs calciques
 - UD multiples ou récidivants: bosentan ou iloprost