

SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

Ulcères digitaux et Nécroses digitales

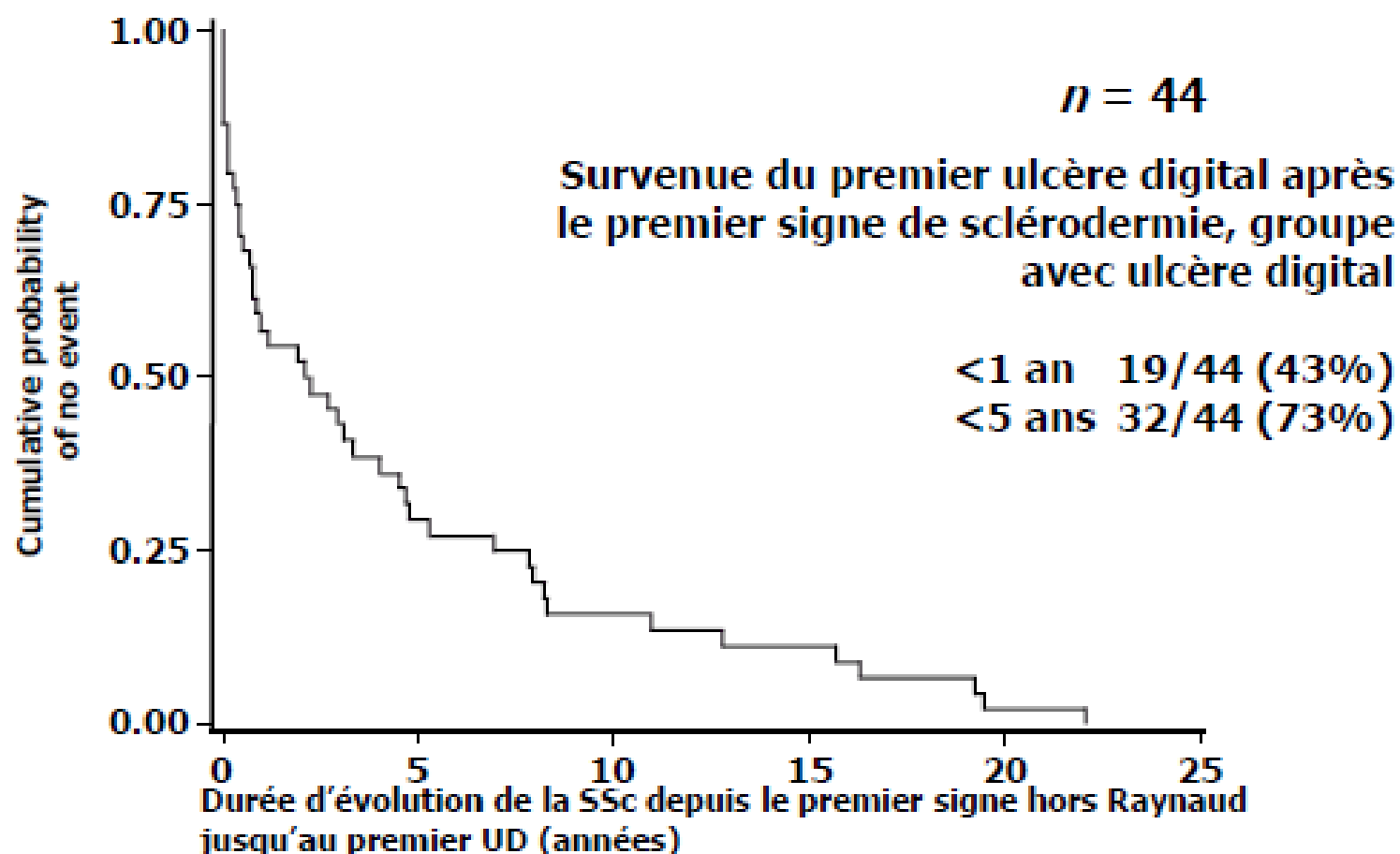
Dr Meya ABDALLAH
Service de Médecine Interne
CHU Mongi Slim La Marsa

INTRODUCTION

- Affection rare
- Vasculopathie + 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

Les ulcères digitaux surviennent précocement dans l'évolution de la SSc



Hachulla E et al. J Rheumatol 2007; 34:2423-30.

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% - 66%

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

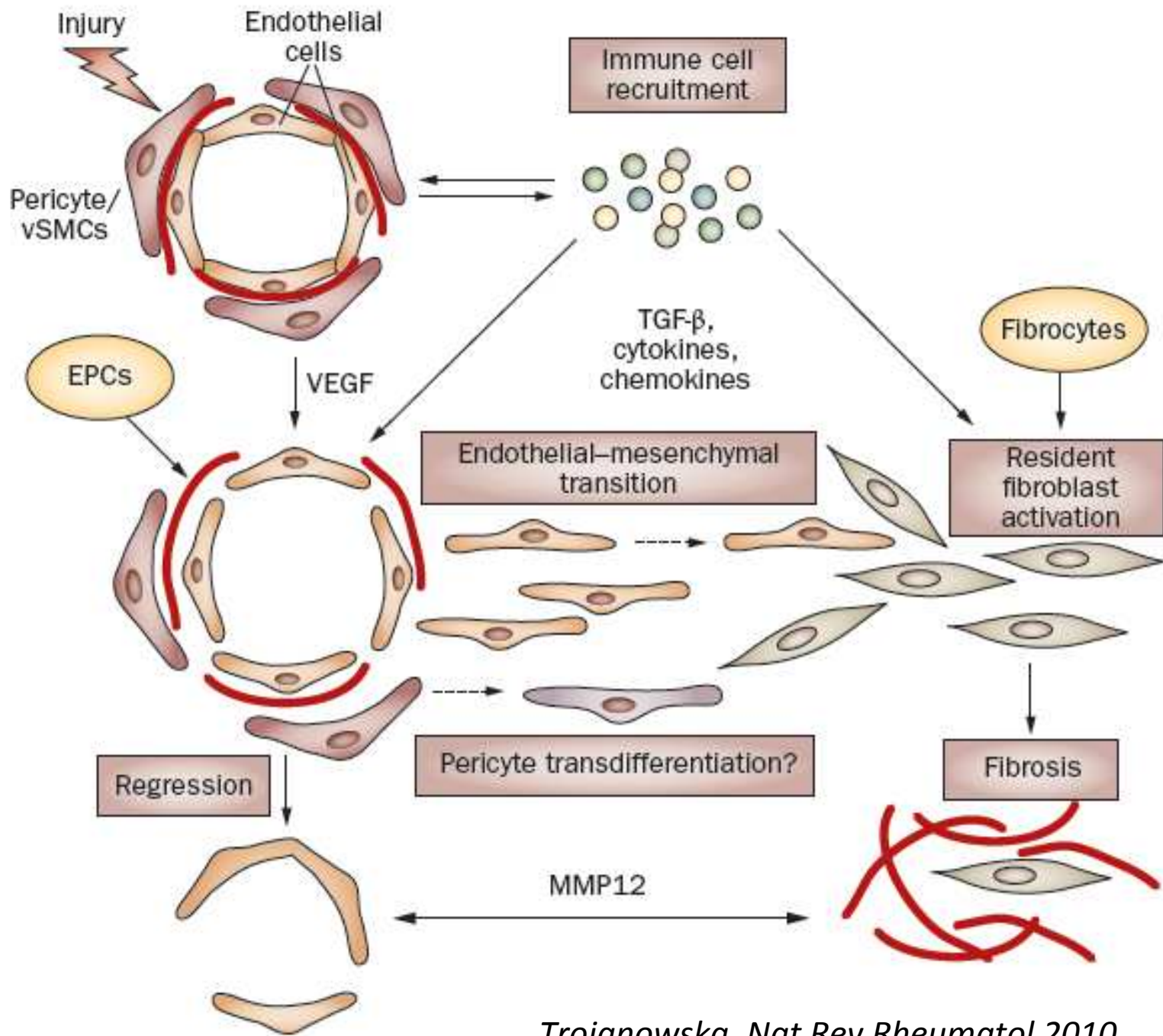
Table 3. Impact of SSc and DUs on activities of daily living*

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.

Retentissement fonctionnel des UD

- En présence d'UD:
 - Handicap global plus important (HAQ $1,4 \pm 0,84$ vs $1 \pm 0,74$ $p=0,001$)
 - Handicap lié au Raynaud plus important (HAQ Raynaud $1,2 \pm 1$ vs $0,8 \pm 0,8$ $p=0,007$)
 - Handicap manuel plus important (score CHFS $27,8 \pm 19,1$ vs $16,7 \pm 17$ $p < 0,0001$)
 - Niveaux d'anxiété plus importants (score HADSa 10 ± 5 vs $8,5 \pm 4,2$ $p=0,04$)
 - Composante psychologique de la qualité de vie plus altérée (SF-36 $11,5 \pm 3,4$ vs $13,1 \pm 3,5$ $p=0,004$)



Perturbations du tonus vasculaire

↑ Activité des récepteurs α 2

Fibres nerveuses
Cellules musculaires lisses

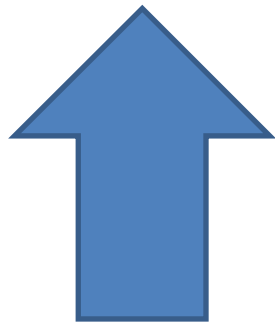
↓ neuropeptides vasodilatateurs:
CGRP, VIP,
Neurokinine A,
substance P

↑ endothéline
↑ angiotensine II
↑ activité tyrosine kinase
↑ sérotonine

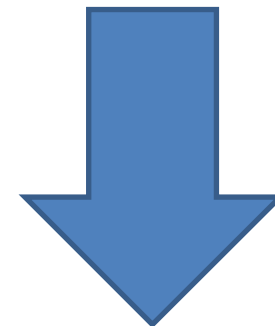
Cellule endothéliale

↓ NO
↓ Prostacycline

VASOCONSTRICTION



VASODILATATION



Mécanismes intravasculaires
Aggrégation plaquettaire
Activation leucocytaire
Déformation érythrocytaire
Hyperviscosité

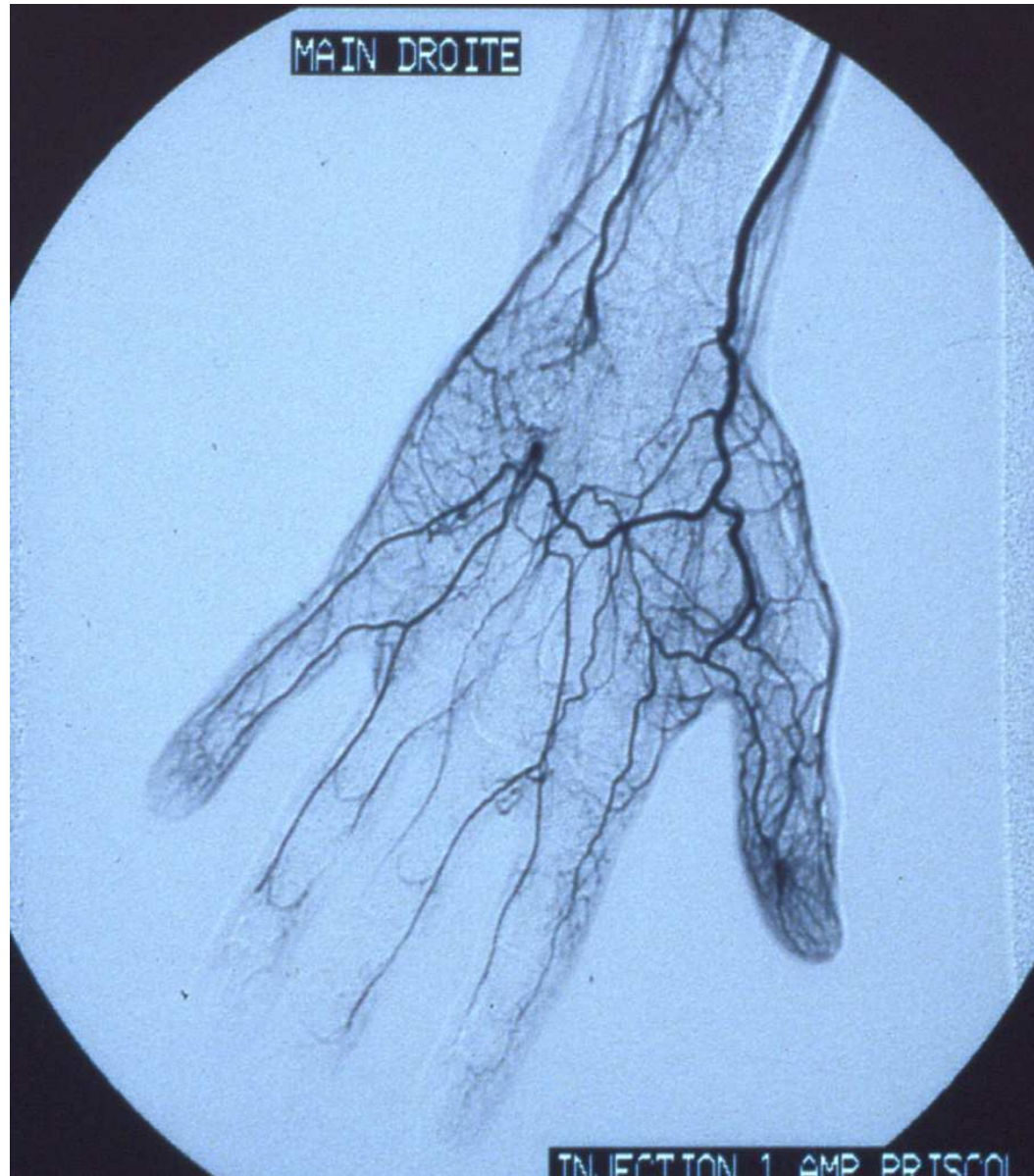
Macroangiopathie



- 92 % des patients ont une lésion d'au moins 1 artère digitale
- 61 % des patients ont 4 lésions digitales ou plus
- 74 % des patients ont des artères digitales fines

Figure 2. Representative magnetic resonance arteriography image (obtained at 30 seconds) of the hand of a patient with systemic sclerosis, showing primary predefined criteria: distality of arterial opacification from proper digital arteries of fingers 2-5 (white arrows), vessel caliber (green arrow), presence of vessel wall areas (red arrow), and tissue enhancement secondary to ischemia (yellow arrow).

Macroangiopathie



Macroangiopathie

G Model
BONSOI-4016; No. of Pages 5

ARTICLE IN PRESS

Joint Bone Spine xxx (2014) xxx-xxx



Available online at
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



Original article

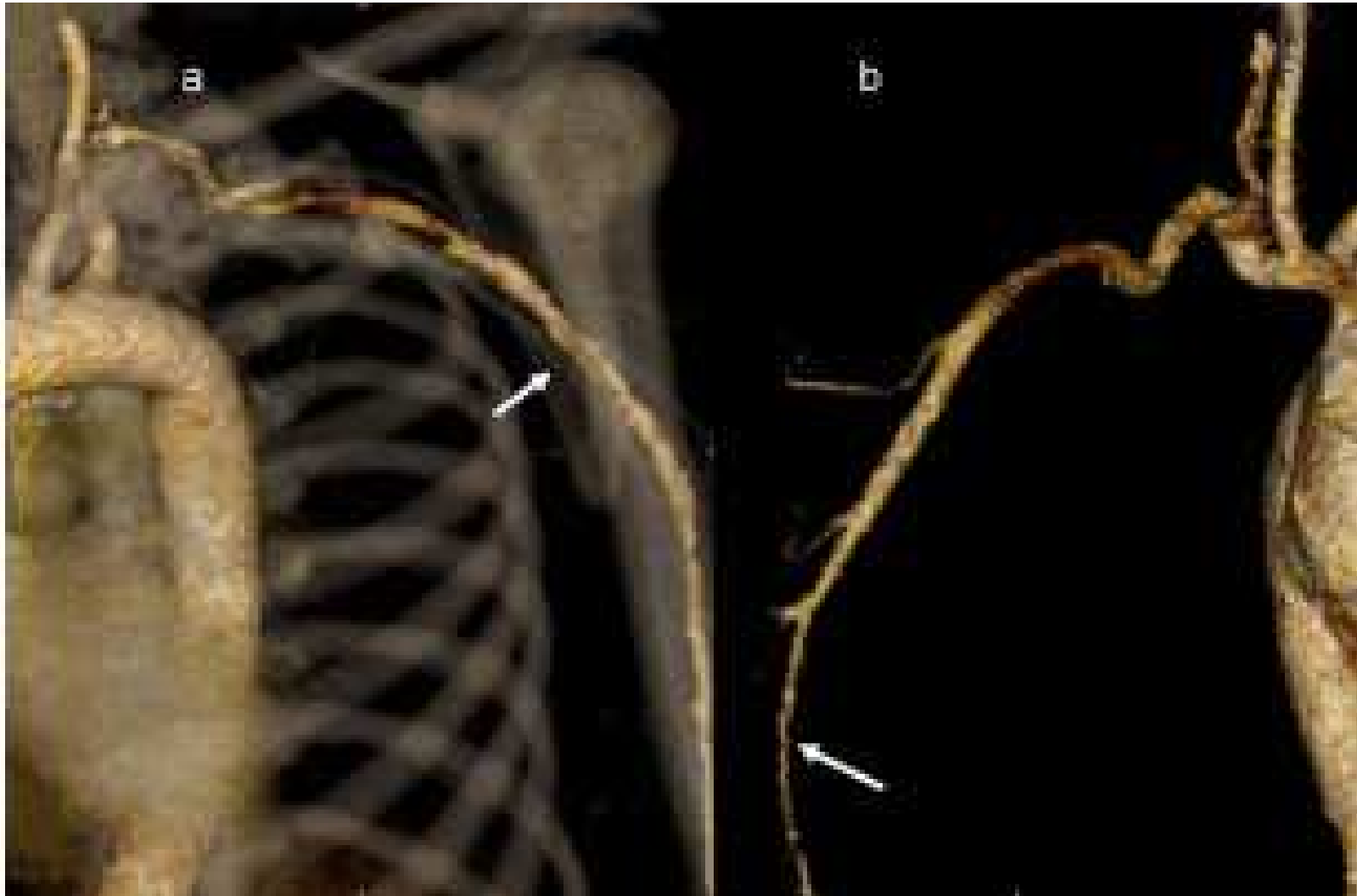
Arterial vasculopathy in systemic sclerosis: Computerized tomography (CT) angiographic features of macrovascular and microvascular upper limbs arteries

Yasser Emad^{a,b,*}, Hend Al- Sherbeni^a, Yasser Ragab^{c,d}, Ihab Abo-El-Youn^a, Nashwa El-Shaarawy^e, Dina Y. Nassar^f, Ahmed Fathy^g, Hadeel Al-Hanafi^h, Johannes J. Raskerⁱ

Macroangiopathie

- 22 femmes sclerodermiques
- Pas de FDR vasculaire
- 12 SS limitée et 10 SS diffuse
- 10 patientes UD
- Angioscanner des membres supérieurs:
 - Irrégularité de la paroi vasculaire
 - Réduction de la lumière vasculaire
 - Sténoses uni ou multifocales
 - Occlusion

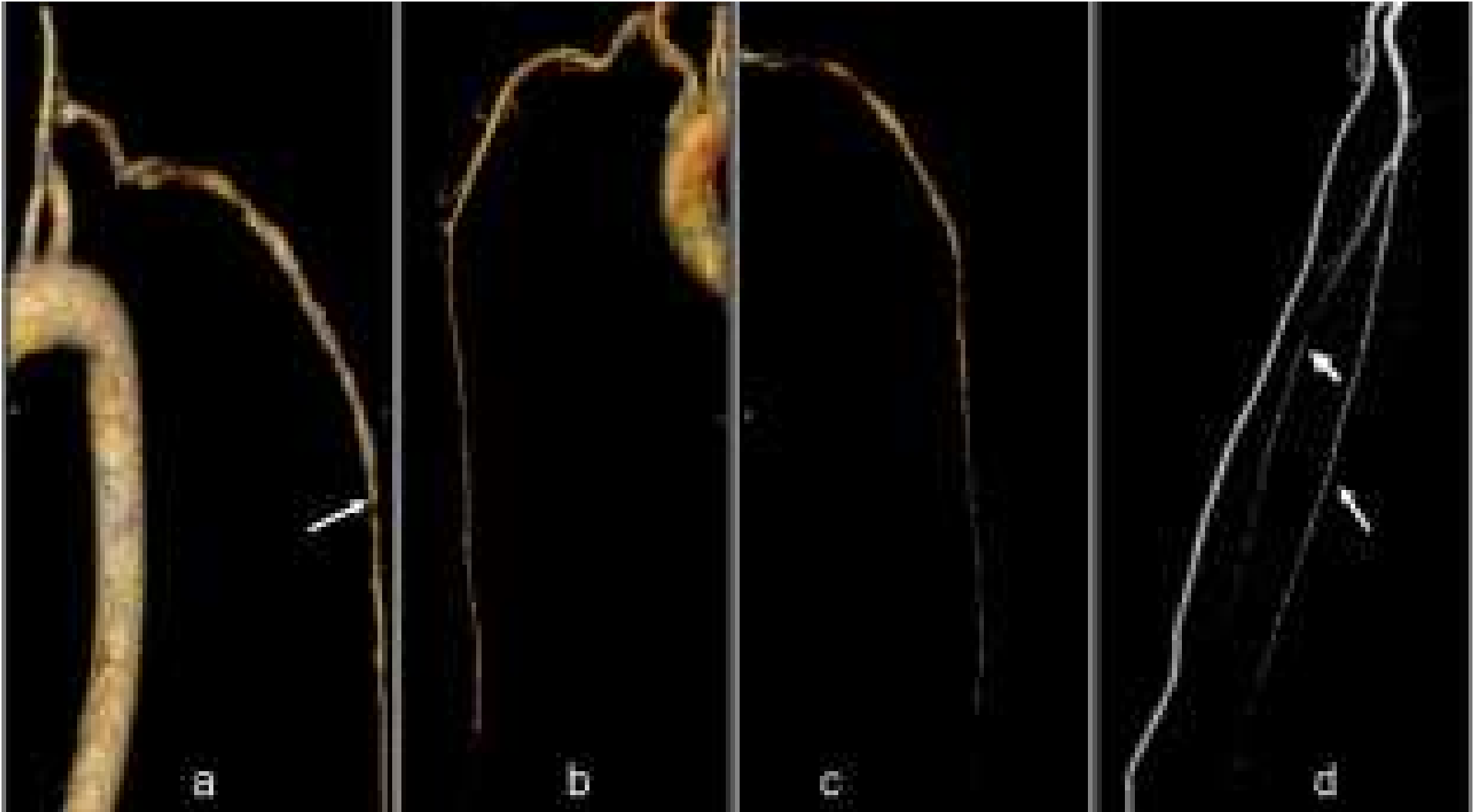
Macroangiopathie



Atteinte artère sous-clavière: 3 (bilatérale 2)

Atteinte artère axillaire: 5 (bilatérale 1)

Macroangiopathie



Atteinte artère brachiale: 5 (bilatérale 1)

Macroangiopathie



Atteinte artère radiale :4 (bilatérale 2)

Atteinte artère ulnaire: 5 (bilatérale 1)

Atteinte artère interosseuse post: 4 (bilatérale 1)

Macroangiopathie



Atteinte de l'arcade palmaire superficielle: 20
(non visualisation 2)

Atteinte des artères digitales: 22 (non visualisation 2)

Physiopathologie

- 3 mécanismes responsables des ulcérations digitales
 - Ischémique: vasculopathie fibro-proliférative intimale (microvaisseaux + artères radiale et ulnaire + artères MS?)
 - 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?

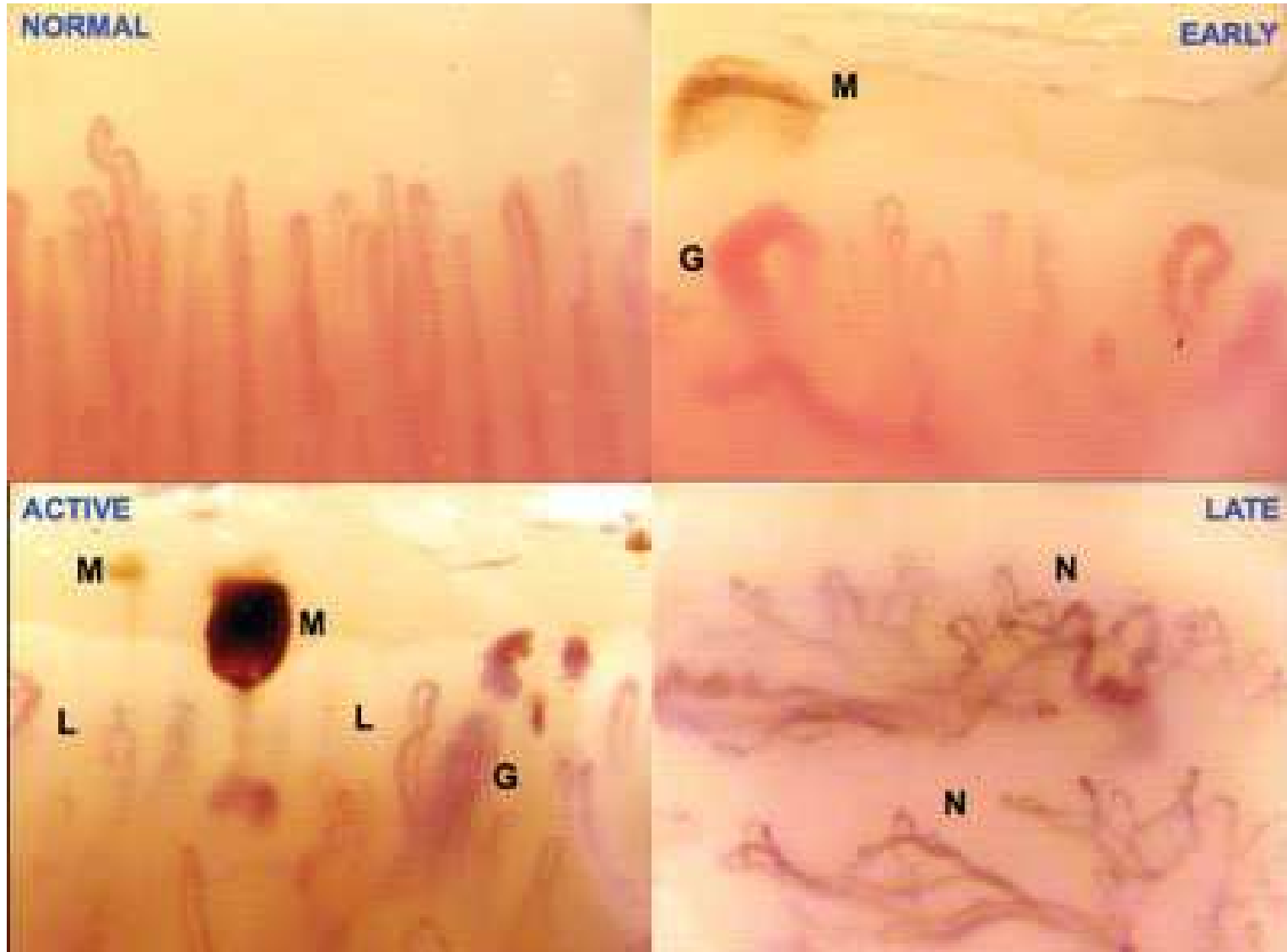
Hachulla et al, J Rheum 2007

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 filliformes
 - 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

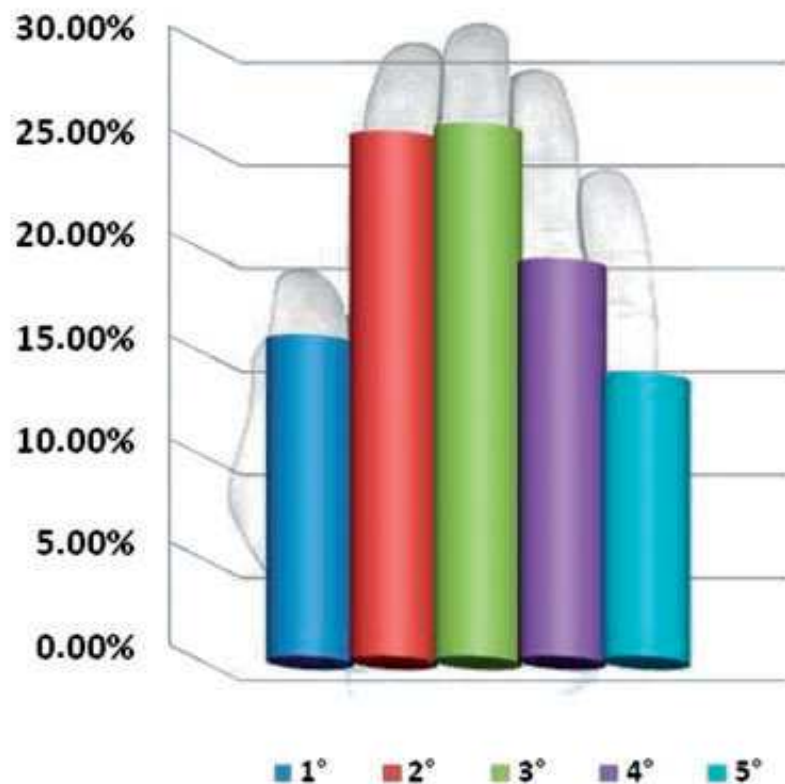


Original article

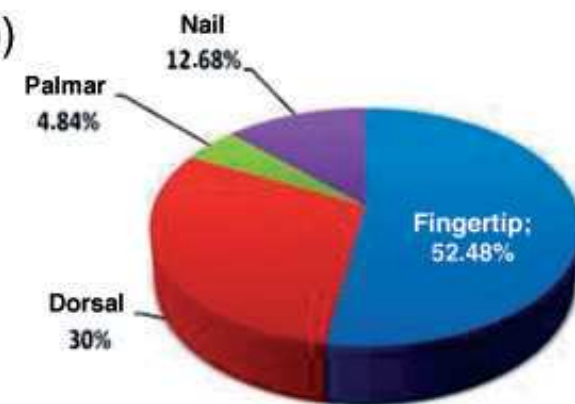
Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions

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)



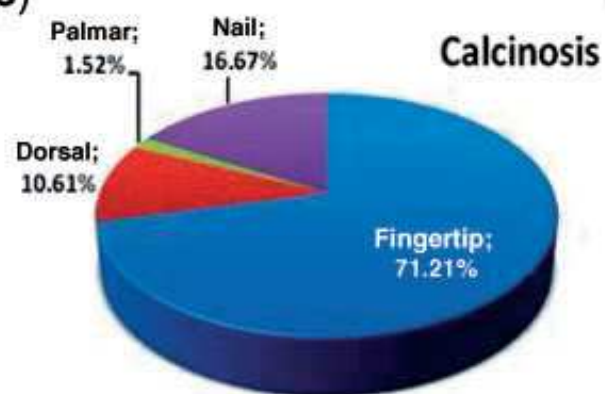
(c)



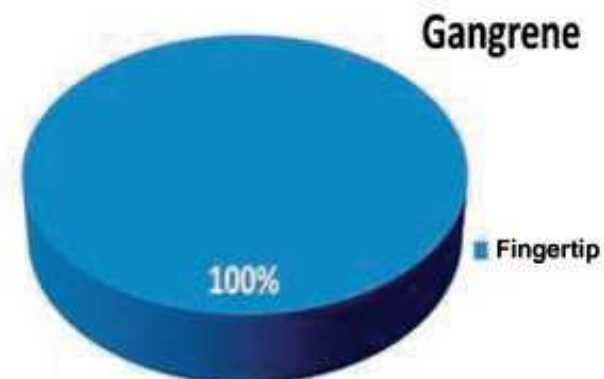
(d)



(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

Traitement préventif non médicamenteux

- Rééducation

- Les déformations aggravent l'ischémie
- Objectifs: lutter contre l'ischémie, lutter contre l'œdème interstitiel, assouplissement, lutter contre la douleur
- Techniques:
 - Adaptation posturale
 - Drainage lymphatique
 - Contention digitale non compressive
 - Port d'orthèses
 - Massage tissulaire
- Aucune étude n'a évalué objectivement l'utilisation de ces techniques dans les ulcères digitaux de la sclérodermie mais effet sur le confort du patient

↑ Activité des récepteurs $\alpha 2$

α bloquants

Fibres nerveuses
Cellules musculaires lisses

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

↑ endothéline
↑ angiotensine II
↑ activité tyrosine kinase
↑ sérotonine

Bosentan, losartan,
inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Cellule endothéliale

Inhibiteurs phosphodiesterases
Inhibiteurs calciques

↓ NO
↓ Prostacycline

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

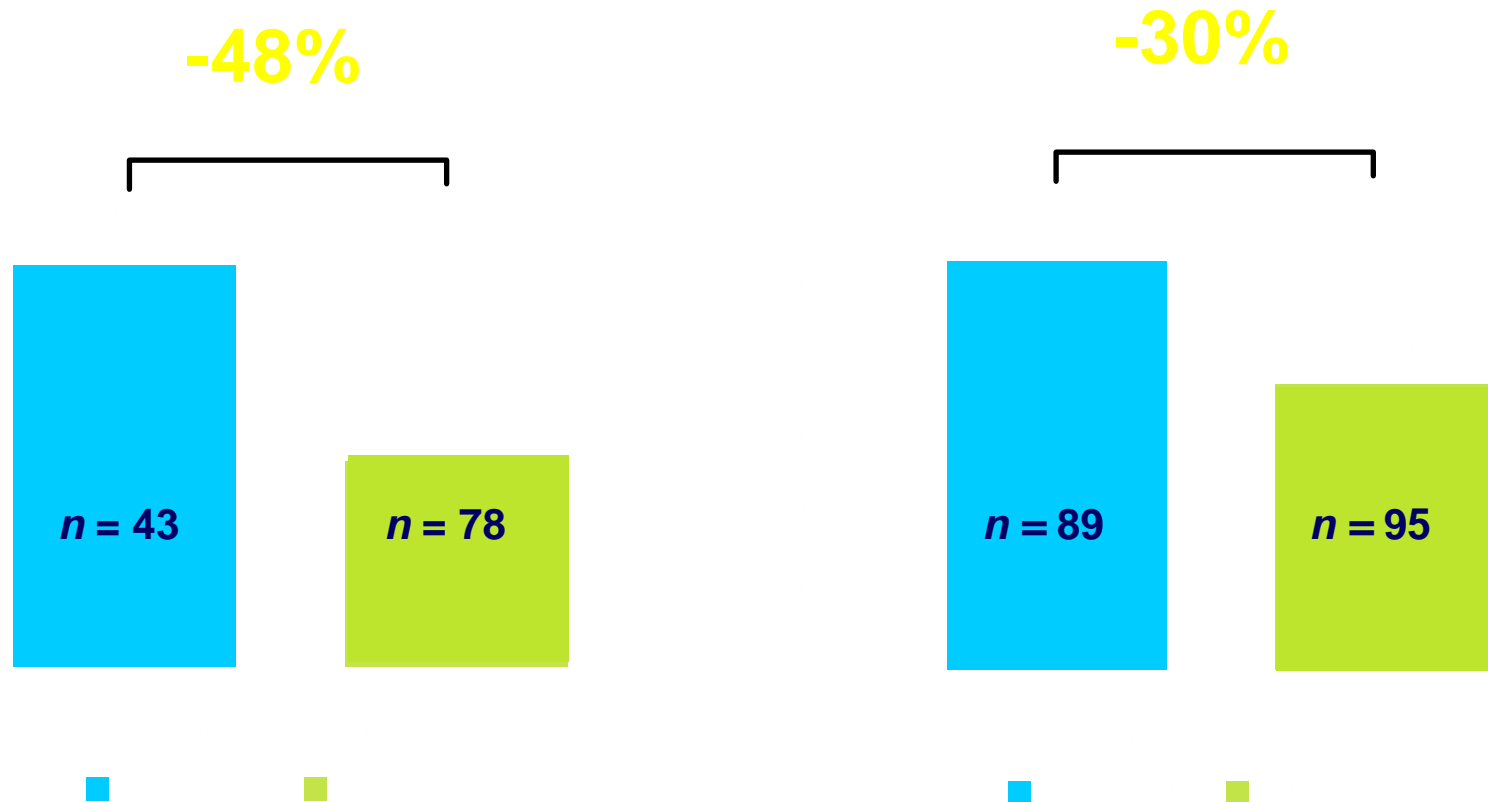
Rev Med Interne 1985;6:581-9

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



TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Inhibiteur des phosphodiesterases

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

Conclusion

- UD fréquentes au cours de la sclérodermie
- Invalidantes
- Complications: nécrose, surinfection
- Traitements +/-
- Durée de traitement prolongée