



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Association entre les stades de capillaroscopie et le profil  
sérologique, les atteintes d'organes et la sévérité de la  
sclérodermie systémique : à propos d'une cohorte de 320 patients.**

Présentée et soutenue publiquement le 22 septembre 2023 à 16h  
au Pôle Formation  
**par Julie MOREAU**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Eric HACHULLA**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur David LAUNAY**

**Monsieur le Professeur Vincent SOBANSKI**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Meryem-Maud FARHAT**

## **AVERTISSEMENT**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.



## LISTES DE ABREVIATIONS

<b>CPT</b>	Capacité pulmonaire totale
<b>CRP</b>	C reactive protein
<b>CVF</b>	Capacité vitale forcée
<b>DLCO</b>	Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
<b>DM</b>	Dermatomyosite
<b>HTP</b>	Hypertension pulmonaire
<b>HTAP</b>	Hypertension artérielle pulmonaire
<b>IC</b>	Intervalle de confiance
<b>ICQ</b>	Intervalle interquartile
<b>KTD</b>	Cathétérisme cardiaque droit
<b>NT-proBNP</b>	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PAPs</b>	Pression artérielle pulmonaire systolique
<b>PAPm</b>	Pression artérielle pulmonaire moyenne
<b>PAPO</b>	Pression artérielle pulmonaire d'occlusion
<b>PID</b>	Pneumopathie interstitielle diffuse
<b>RVP</b>	Résistances vasculaires pulmonaires
<b>SSc</b>	Sclérodermie systémique cutanée
<b>TM6</b>	Test de marche de 6 minutes
<b>UCTD</b>	Connectivite indifférenciée
<b>UD</b>	Ulcères digitaux

## TABLE DES MATIERES

<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>5</b>
<b>A. Capillaroscopie.....</b>	<b>5</b>
1. Capillaroscopie et phénomène de Raynaud.....	5
2. Historique de la capillaroscopie.....	6
3. La vidéocapillaroscopie comme examen de référence & autres outils utilisés en pratique.....	7
4. Anomalies recherchées à la capillaroscopie & consensus EULAR SG MC/RD de simplification des définitions.....	10
5. Les stades de la microangiopathie organique (MAO).....	15
6. Caractère évolutif de la MAO.....	20
7. Reproductibilité en vie réelle.....	21
<b>B. Sclérodermie systémique.....</b>	<b>25</b>
1. Physiopathologie.....	25
2. Épidémiologie.....	25
3. Classification ACR/EULAR 2013.....	26
4. Tableau clinique et principales atteintes viscérales de la SSc.....	31
<b>C. Stades de capillaroscopie et atteintes viscérales au cours de la SSc. ....</b>	<b>34</b>
<b>II. MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>37</b>
<b>A. Design de l'étude.....</b>	<b>37</b>
<b>B. Analyse statistique .....</b>	<b>37</b>
<b>C. Population d'étude n°1.....</b>	<b>38</b>
<b>D. Population d'étude n°2.....</b>	<b>40</b>
<b>E. Population d'étude n°3.....</b>	<b>41</b>
<b>F. Schéma récapitulatif.....</b>	<b>41</b>
<b>III. RESULTATS.....</b>	<b>42</b>
<b>A. Population d'étude n°1.....</b>	<b>42</b>
<b>B. Population d'étude n°2.....</b>	<b>57</b>
<b>C. Population d'étude n°3.....</b>	<b>59</b>
<b>IV. DISCUSSION.....</b>	<b>61</b>
<b>V. CONCLUSION.....</b>	<b>78</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>79</b>

## I. INTRODUCTION.

### A. Capillaroscopie.

#### 1. Capillaroscopie et phénomène de Raynaud.

La capillaroscopie est un outil diagnostique **dans l'orientation étiologique du phénomène de Raynaud**. Le phénomène de Raynaud, mis en évidence en 1862 **par Maurice Raynaud** (1834-1881), se caractérise par des épisodes paroxystiques de pâleur ou cyanose de la partie distale des doigts après exposition au froid. La prévalence de ce phénomène de Raynaud, se différenciant entre primaire et secondaire, est d'**environ 3 à 5% toutes formes confondues** avec des variations géographiques selon le climat (1,2).

Les **critères de LeRoy et al.** en 1992 ont permis de classer le phénomène de Raynaud en primaire et secondaire avec une valeur prédictive positive de 89% (soit 215 patients sur les 240 étudiés), avec 25 patients dont l'évaluation reste douteuse. Le phénomène de Raynaud **primaire** est décrit comme symétrique, sans nécrose, ni ulcération pulpaire ni gangrène, et sans étiologie secondaire retrouvée. Le bilan est alors normal sans anticorps anti-nucléaires, avec une vitesse de sédimentation normale ainsi qu'une capillaroscopie normale. L'âge moyen d'apparition de ce phénomène est de 14 ans, dont 27% de cas débutant après 40 ans. A l'inverse, le phénomène de Raynaud **secondaire** est décrit chez des sujets de plus de 30 ans, avec des épisodes douloureux intenses, asymétriques et pouvant être associés à des lésions ischémiques. Il s'y associe la présence d'anticorps anti-nucléaires et la **mise en évidence d'anomalies microvasculaires à la capillaroscopie** (1–3).

Ainsi, les patients ayant un phénomène de Raynaud avec anticorps anti-nucléaires et/ou anomalies à la capillaroscopie ont 15-20% de risque de développer une connectivite dans les 2 ans suivant l'apparition du phénomène de Raynaud (1).

La capillaroscopie est ainsi **utilisée en tant qu'outil diagnostique** pour différencier un phénomène de Raynaud idiopathique (primaire) d'un phénomène de Raynaud secondaire notamment à une connectivite (1).

## 2. Historique de la capillaroscopie.

L'histoire de la capillaroscopie a démarré en 1911 avec Lombard, qui découvre l'étude des capillaires péri-unguéaux après application d'une goutte d'huile à travers un microscope (4). En 1916, Weiss standardise la capillaroscopie et réalise des photographies à partir d'une caméra puis en 1925, Brown et O'Leary décrivent des anomalies caractérisant l'atteinte microvasculaire du syndrome de Raynaud dans la sclérodermie systémique cutanée (SSc) (1,5). En 1939, Allen, Brown et Hunt critiquent la « théorie microvasculaire » initiale proposée par Maurice Raynaud, suggérant une composante macrovasculaire. Ces critiques impacteront la capillaroscopie qui sera délaissée durant plusieurs décennies (1,5). Dans les années 1970-1989, de nombreuses publications par Maricq et LeRoy sont faites à partir d'un microscope à champ large, notamment dans l'utilisation de la capillaroscopie dans la caractérisation du syndrome de Raynaud et dans la description du *pattern* lié à la SSc chez plus de 80-90% des patients (dilatation capillaire, zones avasculaires, désorganisation architecturale, hémorragies). La description de ce *pattern* SSc est également rapporté dans la dermatomyosite (DM) et le syndrome de Raynaud pré-SSc ; avec notamment une dilatation capillaire massive pour la DM. Des données quantitatives et semi-

quantitatives sont élaborées. De plus, l'analyse des flux sanguins capillaires retrouvent une modification du flux sanguin capillaire pendant l'exposition au froid dans les phénomènes de Raynaud primaires comme secondaires, avec un flux intermittent dans les phénomènes de Raynaud primaires et un flux à l'arrêt dans la SSc (6–10). Enfin, en 2000, Cutolo classifie la microangiopathie organique (MAO) en 3 stades (11).

### 3. La vidéocapillaroscopie comme examen de référence & autres outils utilisés en pratique.

L'évaluation morphologique in vivo des capillaires cutanés est généralement réalisée au niveau du pli de l'ongle, car cette zone est facilement accessible pour l'examen. **Le grand axe des capillaires est parallèle à la surface de la peau ; contrairement à d'autres zones cutanées où l'axe apparaît perpendiculairement, permettant ainsi d'être facilement mis en évidence.** Il s'agit d'un examen simple, non invasif et peu coûteux. Une capillaroscopie peut s'effectuer à partir d'instruments et techniques différentes : stéréomicroscope, photomacrographie, dermatoscope et vidéocapillaroscopie (1,5). Le patient doit rester dans une pièce d'environ 20-22°C au moins 15 minutes avant l'analyse du pli de l'ongle. Les traumatismes locaux récents empêchent l'analyse (2).

Initialement, l'étude des capillaires par Maricq et LeRoy dans les années 1970 a été réalisée par un microscope **à champ large**. Il s'agit d'un système de photomicrographie composé d'un **stéréomicroscope** relié à un appareil photo reflex avec bonne résolution optique. Le grossissement est x3-4, cet appareil permet de voir l'ensemble de la zone du pli de l'ongle en une image, mais rend difficile la mesure et

l'analyse de détails capillaires. Cet appareil est coûteux avec un temps de formation plus long (5).

Par la suite, plusieurs outils ont été utilisés (5) :

- Utilisation d'un **ophtalmoscope**, avec comme avantages le coût faible et la portabilité facile mais comme inconvénient l'absence de stockage des images. Elle trouve son intérêt en 1987 lorsque le microscope à champ large est non disponible, avec une valeur prédictive positive d'environ 80% par rapport à un stéréomicroscope (12), données confirmées en 2000, alors que le stéréomicroscope était principalement utilisé (13).
- Utilisation d'un **dermatoscope**, avec comme avantages le coût faible et l'utilisation facile. Le dermatoscope, comme l'ophtalmoscope, offre une fiabilité modérée à importante pour détecter la présence de mégacapillaires et anomalies capillaires (14). L'étude de Dogan *et al.* en 2013 comparant 39 patients ayant un *pattern* SSc à partir de 382 plis d'ongle visualisés au dermatoscope et à la vidéocapillaroscopie suggèrent que le dermatoscope est suffisamment efficace pour identifier des anomalies pathognomoniques du *pattern* SSc (15) bien que les anomalies sont susceptibles d'être mieux classées, et plus sévèrement avec la vidéocapillaroscopie (16). **Un accord d'experts valide l'utilisation du dermatoscope pour identifier des anomalies capillaires en dépistage, à valider dans un 2<sup>nd</sup> temps par la vidéocapillaroscopie (5).**

- Utilisation de l'**appareil photo numérique intégré des smartphones**, via l'**utilisation d'un dermatoscope adapté ou d'un objectif de macrophotographie** : il s'agit d'un bon outil de dépistage lorsque l'examen de référence n'est pas disponible, avec une spécificité élevée, mais une sensibilité plus faible pour distinguer les *patterns* non SSc des *patterns* SSc.
- Utilisation d'une **microscopie numérique USB, avec une sonde connectée à un ordinateur portable** : il représente un autre outil de pratique clinique, néanmoins le logiciel permettant de mesurer la densité et les dimensions des capillaires n'est pas disponible.

**Enfin, l'examen de référence est actuellement la vidéocapillaroscopie** à fort grossissement. Elle combine un microscope équipé d'une caméra vidéo numérique. Les grossissements vont de x50 à x500, le plus couramment utilisé étant **x200**. Au moins 2 champs adjacents de 1 mm au milieu du pli de l'ongle du doigt sont capturés et analysés. C'est l'outil permettant après formation de classer des *patterns* aussi bien qu'un expert. Le principal inconvénient reste le coût avec un accès limité à des centres spécialisés (5).

Ainsi, les capillaires sont observés au microscope à lumière incidente après dépôt d'une goutte d'huile d'immersion sur la surface de la peau. En général, tous les doigts doivent être évalués, à savoir que **l'évaluation morphologique est plus précise aux 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> doigts** (1). Les parois capillaires en elles-mêmes étant invisibles, ce sont les globules rouges à l'intérieur du capillaire qui sont analysés (5).

4. Anomalies recherchées à la capillaroscopie & consensus EULAR  
SG MC/RD de simplification des définitions.

**A l'état normal**, les capillaires péri-unguéaux sont de **disposition régulière**, **faits de boucles capillaires** le long du lit de l'ongle. Au niveau de la dernière rangée, les capillaires sont **de distribution, de forme et de diamètre uniformes** (1).

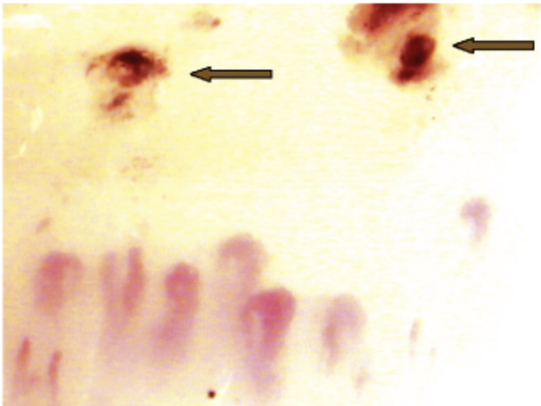
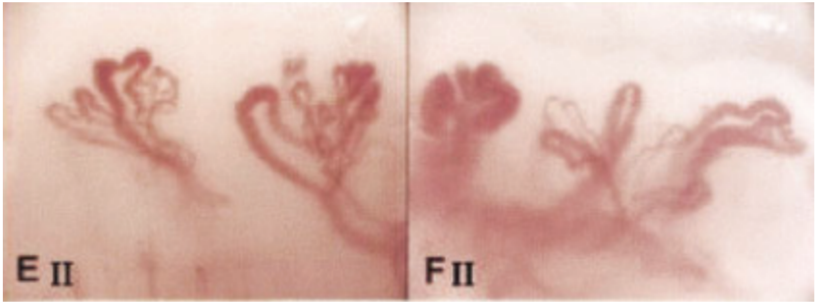


*Capillaroscopie normale*

Plusieurs anomalies sont recherchées (1,2,5) et ont été classées **par ordre d'apparition** dans la stadification des anomalies capillaroscopiques de la SSc :

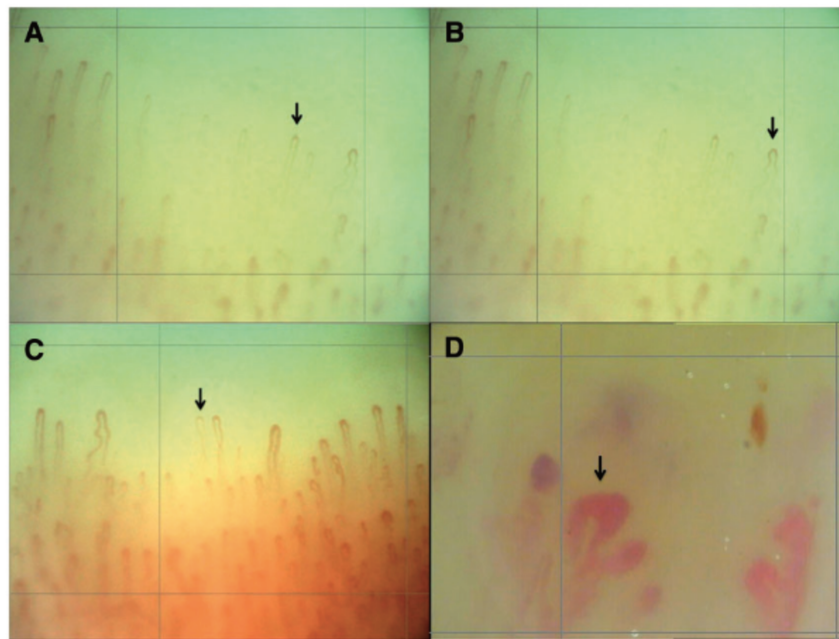


<p><b>Dimension : présence de capillaires dilatés et mégacapillaires</b></p>	<p>= Présence de capillaires dilatés et mégacapillaires correspondant à un <b>élargissement des boucles capillaires de plus de 50 µm</b>. La dilatation microvasculaire semblerait être une réponse locale d'autorégulation à l'hypoxie tissulaire (1,2).</p> <p>La présence de boucles capillaires élargies de façon homogène ou non est l'une des caractéristiques les plus précoces. Des capillaires de forme et diamètres normaux peuvent coexister (1). <b>Même la détection d'un seul mégacapillaire est à considérer comme un signe précoce (1,2).</b></p> <p>L'étude de Blockmans <i>et al.</i> évaluant les capillaroscopies de 326 patients retrouve des capillaires dilatés dans 100% des patients ayant une SSc, dans 86% des patients atteints de DM et dans 56% des patients atteints de connectivite indifférenciée (UCTD) (17).</p> <div data-bbox="507 985 1343 1299"> </div> <p><i>Présence de mégacapillaires, élargis de façon homogène (CII) et hétérogènes (DII)</i></p>
<p><b>Hémorragie</b></p>	<p>= Des <b>microhémorragies locales</b> s'associent aux lésions vasculaires précoces, en formant un continuum entre la présence de mégacapillaire et la perte de densité capillaire (2).</p>

	 <p style="text-align: center;"><i>Microhémorragies</i></p>
<p><b>Morphologie :</b> <b>capillaires</b> <b>normaux ou</b> <b>anormaux</b></p>	<p>= Une <b>désorganisation architecturale du réseau</b>, tant sur la distribution, la forme et le diamètre des capillaires peut être observée.</p> <p>De même, la <b>néoangiogénèse</b> se traduit par un <b>amas de boucles capillaires très tortueuses et arborisées</b>, souvent sur une densité capillaire diminuée. Cette néoangiogénèse regroupée en capillaires tortueux avec une hétérogénéité de forme prononcée constitue des capillaires ramifiés. Ces anomalies sont également constatées dans la DM (2).</p>  <p style="text-align: center;"><i>Présence de capillaires ramifiés (néoangiogénèse)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En 2016, le groupe EULAR SG MC/RD (<i>EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases</i>) a publié une définition simplifiée d'architecture des capillaires. <b>Un capillaire normal est en forme d'épingle à cheveux, en croisé (une ou 2 fois) ou tortueux</b> (la branche afférente et la branche efférente se courbent, mais ne se croisent pas) et défini comme normal à condition que l'extrémité</li> </ul>

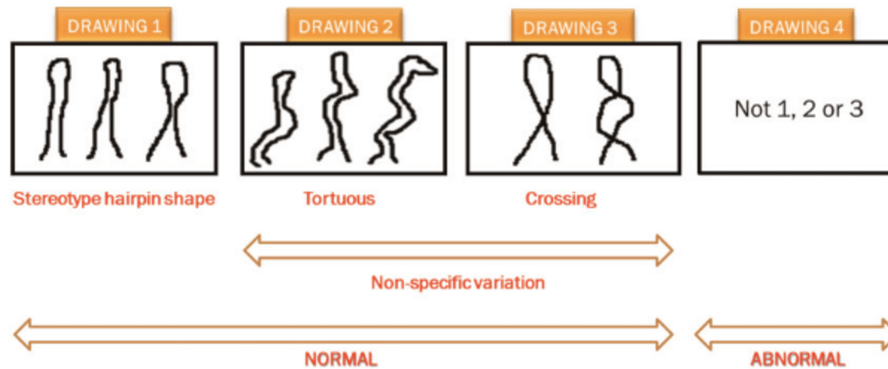
	<p>du capillaire soit convexe. <b>Toutes les autres formes sont alors rapportées comme « anormales » (18,19).</b></p>  <p><i>Désorganisation architecturale du réseau</i></p>
<p><b>Densité capillaire : de normale à la raréfaction vasculaire</b></p>	<p>= Perturbation de la densité capillaire, allant de la perte de capillaires <b>jusqu'à des zones avasculaires</b>, avec un aspect « désertique » du lit de l'ongle. Elle reflète une hypoxie tissulaire critique. Le nombre réduit de boucles (&lt;30 sur 5 mm) est <b>très spécifique</b> d'un phénomène de Raynaud secondaire. Environ 20% des patients ayant une SSc ont une densité capillaire diminuée. (2).</p>  <p><i>Zones avasculaires</i></p>

FIG. 1 Examples of nailfold videocapillaroscopy images, with marked individual capillaries



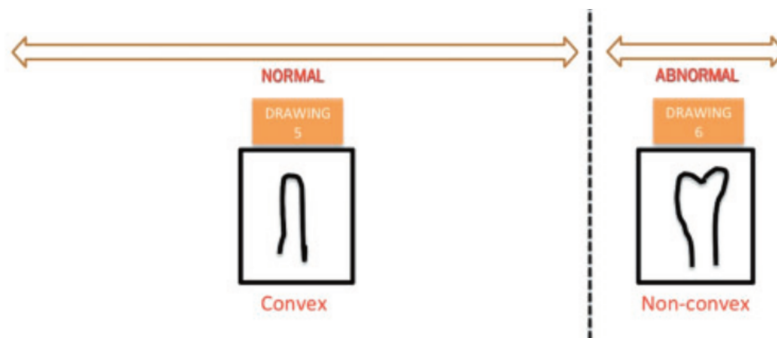
(A) is an example of a normal—hairpin capillary; (B) of a normal—tortuous capillary; (C) of a normal—crossing capillary; (D) of an abnormal capillary. (For minimal verbal descriptions, see Fig. 2.).

FIG. 2 Information given to the raters concerning the definitions of normal and abnormal capillaries



Normal had been defined as hairpin shaped (drawing 1) or non-specific variation (drawing 2 or 3): tortuous (the limbs bend but do not cross) or crossing (the limbs cross once or twice). Abnormal (drawing 4) had been defined as not 1, nor 2 or 3 [11, 16]. Of note, the raters had been asked not to assess the dimension of the capillaries in judging whether the capillary had an abnormal morphology or not.

*Étude pilote du groupe d'étude EULAR sur la fiabilité des définitions capillaroscopiques  
simples pour décrire la morphologie capillaire, Vanessa Smith et al. (18)*



*Fiabilité des définitions capillaroscopiques simples dans la description de la morphologie capillaire, Cutolo et al. (19)*

Au total, la **raréfaction vasculaire**, la **désorganisation architecturale**, les **mégacapillaires** et la **néoangiogénèse** avec présence de **microhémorragies** caractérisent **95% des patients atteints d'une SSc** et correspond au « ***scleroderma pattern*** ». Des caractéristiques capillaroscopiques isolées similaires sont décrites dans la DM et l'UCTD, correspondant à des « *scleroderma pattern like* » (1,2).

##### 5. Les stades de la microangiopathie organique (MAO).

Les altérations structurelles croissantes des capillaires avec une diminution progressive de leur densité, associées à un flux sanguin altéré induisant une stase circulatoire sont à la base des lésions microvasculaires périphériques observées dans la SSc (2).

**La microangiopathie organique (MAO) à la capillaroscopie a été ajoutée dans la classification ACR/EULAR 2013** afin de faciliter les diagnostics précoces de SSc. La combinaison d'une MAO et de la présence d'auto-anticorps spécifiques à la

SSc ont également une importance dans la différenciation d'un phénomène de Raynaud primaire et secondaire. (20).

Ces premières descriptions ont été faites par Maricq en 1980 en utilisant la microscopie à champ large puis structurée par Cutolo *et al.* en 2000 en utilisant la vidéocapillaroscopie du pli de l'ongle (1,9,11). Ainsi, les différents *patterns* sont décrits sous 3 formes (11) :

- **Forme précoce** : quelques mégacapillaires et hémorragies, distribution capillaire relativement bien préservée, densité capillaire conservée,
- **Forme active** : mégacapillaires et hémorragies fréquents, baisse de la densité capillaire, désorganisation légère de l'architecture capillaire, angiogénèse avec quelques capillaires ramifiés et présence d'œdème,
- **Forme tardive** : peu ou pas de mégacapillaires ni d'hémorragies, raréfaction vasculaire, désorganisation du réseau capillaire, angiogénèse avec quelques capillaires ramifiés.



*Exemples tirés de l'article de Cutolo et al., Raynaud's Phenomenon and the Role of Capillaroscopy (1).*



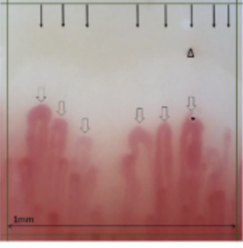
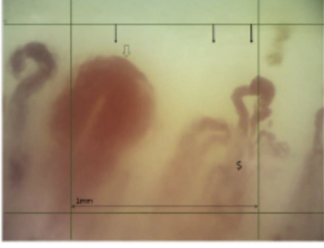
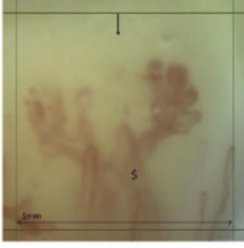
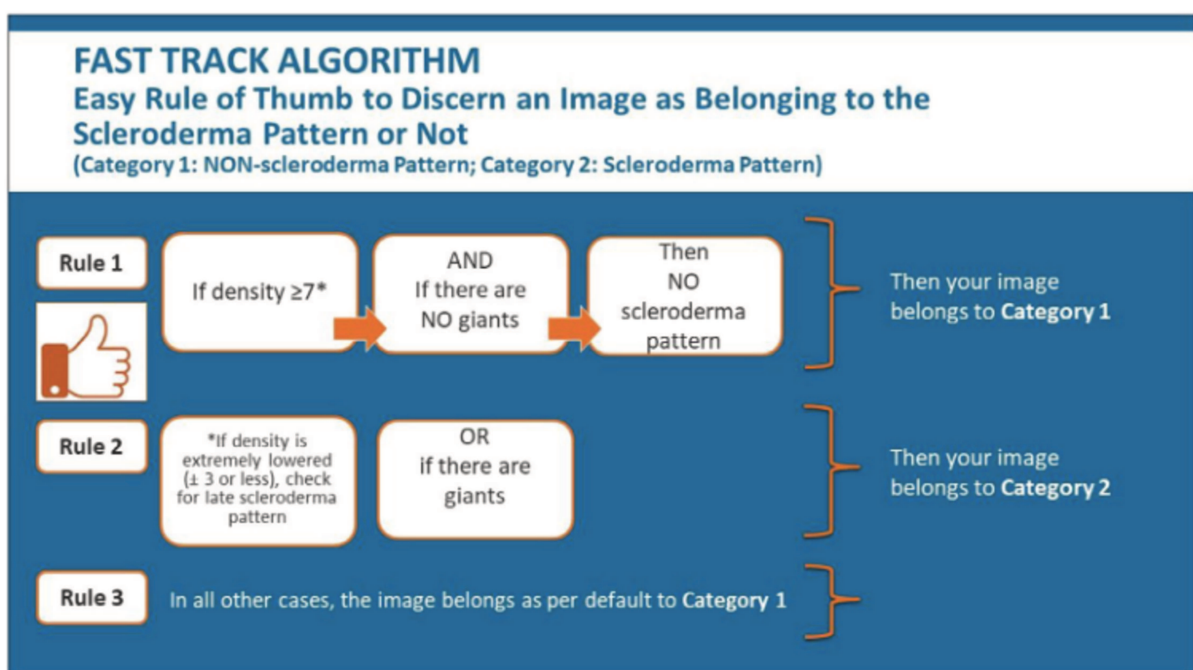
a) "Early" scleroderma pattern	b) "Active" scleroderma pattern	c) "Late" scleroderma pattern
		
<b>Capillaroscopic characteristics:</b> <i>Density:</i> 8 capillaries in 1 linear mm (1). <i>Dimension:</i> presence of giants (homogeneous enlargement of all three limbs of the capillary with the diameter $\geq 50 \mu\text{m}$ , 4). <i>Morphology:</i> hairpin shaped capillaries. <i>Haemorrhages:</i> present ( $\Delta$ ).	<b>Capillaroscopic characteristics:</b> <i>Density:</i> 3 capillaries in 1 linear mm (1). <i>Dimension:</i> presence of a giant (homogeneous enlargement of all three limbs of the capillary with the diameter $\geq 50 \mu\text{m}$ , 4). <i>Morphology:</i> hairpin shaped capillaries and presence of an abnormally shaped capillary (S). <i>Haemorrhages:</i> absent.	<b>Capillaroscopic characteristics:</b> <i>Density:</i> 1 capillary in 1 linear mm (1). <i>Dimension:</i> not measured because of presence of abnormal shape. <i>Morphology:</i> presence of an abnormally shaped capillary (S). <i>Haemorrhages:</i> absent.

Fig. 5. Examples of "scleroderma pattern" images.  
Technique: nailfold videocapillaroscopy with a  $200\times$  magnification.

Une augmentation significative et **progressive** des anomalies vasculaires est observée au cours de l'évolution de la maladie. Ces anomalies croissantes sont corrélées à la durée du début du syndrome de Raynaud et du début de la maladie (11).

Pour faciliter l'obtention d'un *pattern* SSc, un algorithme a été proposé par le groupe EULAR SG MC/RD en 2019 (20,21) :



Différentes étapes sont utiles pour **aider à classer cette MAO** (20) :

- Règle numéro 1 : la présence de 7 capillaires ou plus ( $>$  ou  $=$  à 7 capillaires/mm) ET l'absence de mégacapillaires (= dimension capillaire) établit l'**absence de MAO**.  
⇒ Catégorie 1, correspondant à une capillaroscopie normale ou à la présence d'anomalies aspécifiques ne rentrant pas dans le cadre d'une MAO.
- Règle numéro 2 : la présence de capillaires géants (= dimension capillaire) ou la présence d'une très faible densité capillaire ( $<$  ou  $=$  à 3 capillaires/mm) de façon combinée à des anomalies morphologiques confirme la **présence d'une MAO**.  
⇒ Catégorie 2. Cette classification en MAO est ensuite à séparer en précoce, active et tardive selon le schéma ci-dessous.
- Règle numéro 3 : si l'image ne correspond ni à la règle 1 ni à la règle 2, elle est alors automatiquement classifiée comme une **absence de MAO**.  
⇒ Catégorie 1 par défaut.

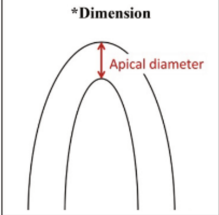
La reproductibilité interindividuelle de cet algorithme est très forte, avec un coefficient Kappa de Cohen tous supérieurs ou égaux à 0,93 (IC 95%) (20).



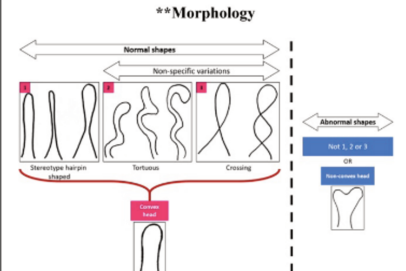
Capillaroscopic characteristics	Category 1					Category 2		
	Non-scleroderma pattern					Scleroderma Pattern		
	Normal	Non-Specific Abnormalities If any of the capillaroscopic characteristics is abnormal, alone or in any combination, as highlighted in yellow				Early	Active	Late
Density (/mm)	$\geq 7$	↓				$\geq 7$	Lowered density (4-6)	Further lowered density ( $\leq 3$ )
Dimension ( $\mu\text{m}$ )*	Normal		20-50			> 50 (giant)	> 50 (giant)	-
Abnormal morphology**	-			+		-	+	++
Haemorrhages	-				+	+/-	+/-	-

**\*Dimension**



**\*\*Morphology**



Some notes, considering scleroderma patterns:

- The **early** pattern NEVER presents with lowered density (cut-off  $\geq 7$  capillaries /mm).
- The active and late patterns ALWAYS present with lowered density ( $< 7$  capillaries /mm); however, the cut-offs are not absolute.
- In the active pattern, the loss of capillaries is **combined** with giant capillaries;  
In the late pattern, the loss of capillaries is **combined** with abnormal shapes.
- In the late pattern, giant capillaries are NEVER found

### Intérêt de données semi-quantitatives (22) :

Les données semi-quantitatives sont évaluées sur 32 champs (4 champs par doigts, de 2<sup>ème</sup> au 5<sup>ème</sup> doigt de chaque main, soit 8 doigts au total) :

- Quantité totale de capillaires, normale = 9/mm,
- Présence de capillaires géants, correspondant à une boucle élargie de façon homogène avec un diamètre > 50  $\mu\text{m}$ .
- Microhémorragies (masse sombre due à un dépôt d'hémosidérine),
- Ramifications (capillaires ramifiés ou enroulés souvent issus d'un seul capillaire de taille normale).

À partir de ces anomalies décrites, une échelle est élaborée :

- 0 : aucun changement,
- 1 : < 33% d'altérations/réductions capillaires,
- 2 : 33-66% d'altérations/réductions capillaires,
- 3 : > 66% d'altérations/réductions capillaires.

## 6. Caractère évolutif de la MAO.

La MAO décrite au cours de la SSc est un **processus dynamique**, évoluant de la dilatation capillaire à sa raréfaction, avec une néoangiogénèse réactionnelle d'après une étude prospective sur 20 ans (23,24).

Le caractère évolutif des anomalies capillaroscopiques a été étudié par Sulli *et al.* de façon **longitudinale** chez 90 patients ayant une SSc avec une **moyenne de suivi de 72 mois**. À travers une échelle semi quantitative intégrant 6 paramètres (capillaires élargis de façon irrégulière, capillaires géants, hémorragies, perte capillaire, désorganisation architecturale, ramifications), **il a été démontré le caractère évolutif de ces anomalies chez 59% des patients**. À l'inverse, ce score diminuait de façon significative chez 24% des patients suggérant une amélioration de la MAO et restait sans changement chez 17% d'entre eux. À noter que l'une des limites de cette étude est l'absence de prise en considération des traitements en cours pouvant influencer cette variation de *pattern* (25).

De plus, concernant l'**évolution de la capillaroscopie au cours du temps**, l'étude de Ghizzoni *et al.* a analysé 275 patients ayant une SSc : au temps initial, 80% des patients ont une MAO. Au cours du suivi (approximativement 80 mois), les caractéristiques de la capillaroscopie ont changé pour 10,5% des patients, alors que 89,5% ont montré une stabilité. Plus particulièrement, une normalisation de la capillaroscopie est observée chez 5,9% des patients dans le groupe des patients ayant une MAO à l'état initial ; alors qu'une MAO est apparue chez 29,1% dans le groupe des patients ayant initialement une capillaroscopie normale ou un *pattern* non spécifique. Aucune différence n'est observée dans ces variations en fonction des

traitements vasoactifs (26). **Ces données confirment le processus dynamique des changements de stades de MAO au cours de la SSc (11,27).**

L'équipe de Sulli *et al.* s'est également intéressée au **caractère évolutif de la MAO et aux atteintes cliniques d'organes**. Ainsi, pour 36 patients SSc, il a été retrouvé que près de 50% des capillaroscopies ayant une MAO de stade précoce se sont modifiées sur un suivi prospectif de 7 ans. **Les symptômes cliniques progressent en concordance avec les modifications de la capillaroscopie dans 60% des cas** : les atteintes d'organes notamment l'atteinte cutanée, vasculaire périphérique, pulmonaire et cardiaque sont plus fréquentes en cas de stade actif ou tardif à la fin du suivi, en comparaison aux patients ayant un stade restant précoce. De plus, **ces atteintes d'organe sont retrouvées plus fréquemment chez les patients ayant évolué vers un stade tardif plutôt qu'un stade actif (23).**

Cette étude a également rapporté l'intérêt du suivi des patients ayant une progression rapide de la MAO. En effet, il est retrouvé que **dans le sous-groupe de patients évoluant d'un stade précoce à tardif en passant par le stade actif, le temps de progression** du stade précoce au stade actif est **de 8 mois environ**, ce qui est plus court que le temps de progression de 28 mois du stade précoce à actif pour les autres patients (23).

## 7. Reproductibilité en vie réelle.

**Les études en vie réelle de reproductibilité des données de la capillaroscopie sont contradictoires, et reflètent notamment la subjectivité et le caractère opérateur-dépendant de la capillaroscopie. Des définitions ont été**

proposées afin de simplifier les données qualitatives, notamment pour la morphologie capillaire et ont prouvé leur meilleure fiabilité.

En 2010, Vanessa Smith *et al.* réalise la première étude **démontrant la fiabilité des mesures qualitatives et semi quantitatives de la vidéocapillaroscopie dans une cohorte de patients SSc dans 2 centres différents**. À partir de 71 patients ayant un syndrome de Raynaud sélectionnés au centre hospitalier de Gand, le pli de l'ongle a été examiné bilatéralement de D2 à D5 sur 4 champs consécutifs s'étendant sur 1 mm au milieu du pli de l'ongle. Deux évaluateurs ont analysé les mêmes images dans 2 centres qualifiés différents ; et l'un des 2 a analysé les images à 2 reprises à minimum 3 mois d'intervalle. Ainsi, **l'évaluation d'une image capillaroscopique à partir de mesures qualitatives ; définissant soit un « pattern SSc » soit une capillaroscopie « normale » est jugée comme fiable** avec une concordance de 90% : le coefficient kappa moyen est de 0,60. **Lorsque la distinction d'un stade « précoce », « actif » ou « tardif » entre 2 évaluateurs est évaluée, on retrouve une concordance de 62% et un coefficient kappa de 0,5.**

**La corrélation inter-évaluateurs et intra-évaluateurs des mesures semi-quantitatives** (score élaboré à partir d'un pourcentage d'altérations ou réductions capillaires sur 32 champs étudiés) **est élevée** : des paramètres tels que **les capillaires géants, la densité capillaire et les microhémorragies** semblent être reproductibles entre les 2 évaluateurs, avec un coefficient kappa supérieur à 0,80 (22).

L'étude multicentrique et internationale du groupe EULAR a montré en 2016 **une fiabilité modérée** des définitions simplifiées pour décrire la morphologie des capillaires par des rhumatologues ayant des niveaux d'expertise variés. **Les novices**

**étaient capables de distinguer les capillaires normaux ou non après une session de formation d'une heure.** Une prudence est nécessaire dans l'évaluation de la morphologie, qui ne doit pas être confondue avec la dimension (autrement dit la présence par exemple d'un mégacapillaire : il ne doit pas être évalué à tort comme un capillaire avec une morphologie anormale). **Seule la morphologie (forme) doit être prise en considération.** Sur la base d'un kappa visé de 0,80, au sein des capillaires classables, le coefficient kappa moyen est de 0,62 (intervalle de confiance (IC) 95% : 0,50-0,79) pour les experts (n = 65), de 0,76 (IC 95% : 0,69, 0,83) pour les participants (n = 20) et de 0,81 (IC 95% : 0,74, 0,89) pour les novices (n = 44). Néanmoins, en prenant en considération également les capillaires non classables, ces anomalies sont peu reproductibles, avec un coefficient kappa inférieur à 0,5 (18).

En 2017, l'étude prospective et multicentrique SCLEROCAP visant à évaluer la classification et les éléments capillaires en tant qu'outils pronostiques pour la SSc a **étudié la fiabilité sur une étape préliminaire : la concordance** inter-observateurs sur 100 patients est **modérée** pour la classification de Cutolo (distinction d'un stade « précoce », « actif » ou « tardif »), avec un coefficient kappa à 0,69 (IC 95% : 0,56-0,81). **Cette concordance est importante pour les mégacapillaires et les microhémorragies ; modérée pour la densité capillaire** et faible pour la présence d'œdème, la désorganisation et les zones avasculaires. Les réunions de consensus semblent améliorer la fiabilité (28). L'une des limites est l'absence de prise en considération de la définition simplifiée de la morphologie capillaire proposée par le groupe EULAR (18). Néanmoins, certaines pratiques restent incertaines, comme le fait de savoir si les classifications doivent être appliquées sur les lits capillaires de tous

les doigts ou si un seul doigt (comme le 4<sup>ème</sup> doigt à gauche) doit être analysé : **l'étude préliminaire SCLEROCAP montre des résultats similaires (28).**

Par la suite, en 2018, **après la simplification de définition de l'analyse morphologique à la capillaroscopie proposée par le groupe EULAR**, une étude de fiabilité a été réalisée par l'équipe de Cutolo *et al.* : différents niveaux d'experts et participants d'expériences ont été confrontés à l'analyse uniquement de la morphologie de 30 capillaires (normale ou anormale). Cette optimisation de définition offre une **excellente fiabilité** : le coefficient kappa moyen des participants est de 0,81 avec une concordance globale de 91% (18,19). La densité capillaire, la présence de mégacapillaires et d'hémorragies n'ont pas été évalués dans cette étude.

En résumé, les différentes études retrouvent une **fiabilité bonne à excellente pour discerner les *patterns* SSc des *patterns* non SSc**, néanmoins **la fiabilité des stades de MAO est moindre**. Parmi les mesures quantitatives, la densité capillaire et la présence de mégacapillaires (mesure du diamètre apical) est relativement fiable. De plus, **la simplification de la définition par le groupe EULAR SG MC/RD est reconnue d'une grande fiabilité inter-évaluateurs**. Enfin, la fiabilité intra-évaluateurs est dans l'ensemble jugée comme excellente (5,18,19,22,28,29). **Pour limiter la variation inter-opérateurs, il est recommandé pour les essais cliniques que les classifications soient évaluées systématiquement par au moins 2 experts (28).** Il est également essentiel d'apprendre à travers des formations, qui ont montré un réel bénéfice dans l'interprétation ; comme en atteste le programme de formation intensif d'une semaine réalisé en Italie et analysé par l'équipe de Gutierrez (29).

## **B. Sclérodermie systémique.**

### **1. Physiopathologie.**

La SSc est une pathologie caractérisée à la fois par une **vasculopathie majoritairement des petits vaisseaux de petits calibres**, par la **production d'auto-anticorps** et par le **dysfonctionnement des fibroblastes** entraînant un dépôt accru de matrice extracellulaire (30). Cette vasculopathie s'explique par un dysfonctionnement des cellules endothéliales, qui synthétisent en excès de l'endothéline-1, vasoconstricteur puissant (31). L'atteinte endothéliale considérée au premier plan, s'articule avec la migration des cellules inflammatoires dans l'interstitium, l'activation des myofibroblastes et fibroblastes et la production accrue de matrice extracellulaire responsable de fibrose (32,33).

Les lésions microvasculaires sont induites par des altérations structurelles dynamiques des capillaires, avec une diminution progressive de leur densité et de leur flux induisant des périodes de stase. Cette stase induit une ischémie tissulaire chronique. (1,34). Rôle pathogène central, ces lésions microvasculaires représentées par cette MAO ont un rôle pathogène central et semblent être prédictives du développement d'une SSc précédant les autres symptômes de plusieurs années (11,35). Dès 1983 avec Maricq, la capillaroscopie ne cesse d'être étudiée afin d'y trouver un intérêt à la fois diagnostique, prédictif et pronostique (35,36).

### **2. Épidémiologie.**

La SSc est une maladie auto-immune systémique ayant un taux de prévalence aux alentours de 5/10 000 et d'incidence à 1/10 000. Des variations géographiques ont été rapportées avec une prévalence plus élevée aux Etats-Unis, en Australie, en Europe de l'Est, plus basse en Europe du Nord et au Japon. La moyenne d'âge

d'apparition du syndrome de Raynaud est de 42,9 ans ; et celle du premier symptôme hors Raynaud est différente entre SSc limitée et diffuse, à 44,8 ans pour la forme diffuse et de 47,9 ans pour la forme limitée. 87% des patients sont des femmes, avec un ratio F:H à 6:1. Les femmes sont plus âgées que les hommes (55,55 ans en moyenne pour les femmes, contre 53,9 ans en moyenne pour les hommes). Les hommes sont plus fréquemment atteints par la forme de SSc diffuse (37). La mortalité est importante, avec des taux de survie à 10 ans autour de 60% dans les SSc diffuses et 80% dans les SSc limitées. Elle est principalement causée par une PID ou une HTP, responsable de 60% des décès liée à la SSc (31,38).

### 3. Classification ACR/EULAR 2013.

La SSc est établie à partir de critères de classification, **dont la dernière révision date de 2013**. En effet, les **premiers critères de classification ACR (*American College of Rheumatology*) datent de 1980** (39). Ils ont été développés à partir de données provenant de patients atteints d'une maladie du tissu conjonctif, dans l'objectif de discriminer les patients atteints d'une SSc d'une autre maladie du tissu conjonctif. Néanmoins, ils ont été utilisés à des fins diagnostiques, en dehors de ce contexte (40–43). Ces critères concernaient alors des SSc évolutives, avec un risque d'exclure les diagnostics précoces et les formes cutanées limitées (30).

Depuis, **la capillaroscopie a été intégrée comme critère diagnostique**, avec comme principale limite dans ces différentes études le manque de définition et de structuration des anomalies observées (40) :

- **En 1988 par LeRoy et al.** : de nouveaux critères incluant les caractéristiques cliniques, les auto-anticorps et les données de la capillaroscopie ont été proposés,



en séparant 2 principaux sous-types de SSc (limitée et diffuse). Les formes limitées retrouvent à la capillaroscopie des mégacapillaires à densité capillaire conservée, contrairement aux formes diffuses où il y est associé une raréfaction capillaire (40,44).

- **En 2001 par LeRoy and Medsger** : une révision des critères est proposée, en incluant la forme précoce, à partir des données de la capillaroscopie et des auto-anticorps. Ces travaux révèlent l'importance de la capillaroscopie, notamment pour la forme précoce de SSc (30,43) et pour les formes de SSc sans atteinte cutanée dite *sine scleroderma* (42,45).
- Ainsi, il a été démontré que les données de la capillaroscopie et la prise en compte de la présence ou non de télangiectasies amélioraient la sensibilité des critères de classification ACR.
  - o **En 2001, Lonzetti et al.** ont prouvé l'amélioration de la sensibilité des critères ACR 1980 pour les SSc limitées avec l'ajout des anomalies de la capillaroscopie, de la présence ou non de télangiectasies et de la présence d'anticorps anti-centromères. L'ensemble des doigts des 2 mains ont été examinés **avec un stéréomicroscope à large champ** (grossissement 8-50x) pour évaluer le degré de dilatation capillaire et les zones avasculaires. Sur les 152 patients ayant une SSc limitée, 101 (66,4%) ont des critères de classification ACR 1980 négatifs. Les 51 patients restants ont alors des critères de classification ACR 1980 positifs représentant une sensibilité de 33,6%. **Cette sensibilité s'élève à 82,9% avec les données de la capillaroscopie**, à 88,8% en ajoutant la présence de télangiectasies et à 91,5% en ajoutant la présence d'anticorps anti-centromère (40,41).

- Ces données ont été confirmées **en 2007 par l'équipe de Hudson et al.** Les données du registre des SSc du Canada (CSRG) ont été utilisées, incluant 101 patients ayant une SSc limitée. Les anomalies de capillaroscopie ont été recherchées sur les 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> doigts des 2 mains **à l'aide d'un dermatoscope**. Le modèle de polarisation croisée fixe permet une épiluminescence sans huile, et utilise une lentille triple 10x 15mm. Les capillaires dilatés, les mégacapillaires et les zones avasculaires sont évalués, sans l'obtention de score. **La sensibilité est améliorée de 67% à 91% avec les données de la capillaroscopie**, et jusqu'à 99% avec les données de la capillaroscopie et la présence ou non de télangiectasies. Néanmoins, malgré l'amélioration significative de la sensibilité, cette étude n'évaluait pas la spécificité de la méthode car elle nécessitait un groupe de comparaison de patients sans SSc (40,46).

**En 2011**, des critères pour le diagnostic très précoce de SSc, appelés **critères VEDOSS** (very early diagnosis of SSc) sont proposés ; correspondant aux critères proposés par LeRoy et Medsger, avec l'ajout de doigts boudinés (21,47).

De ce fait, les objectifs de la révision de ces critères en 2013 étaient d'**élargir le spectre** (du stade « précoce » à « avancé »), d'**inclure des manifestations cliniques de physiopathologie variable** (vasculaire, immunologique et fibrosante) et d'être **reproductible et conforme à la pratique clinique** (30). Il s'agit d'un score pondéré incluant les critères de LeRoy et Medsger et les critères VEDOSS, parmi d'autres caractéristiques.

Ainsi, l'épaississement de la peau des doigts s'étendant au niveau proximal des articulations métacarpophalangiennes (MCP) est suffisant pour poser le diagnostic de SSc. En l'absence de ce critère, 7 critères additionnels sont proposés, avec une pondération variable:

- Doigts boudinés ou épaississement de la peau des doigts ne dépassant pas les articulations MCP,
  - Lésions pulpaire : cicatrices déprimées ou ulcères digitaux (UD),
  - Télangiectasies,
  - **Anomalies capillaroscopiques correspondant à des mégacapillaires, à une baisse de la densité capillaire avec ou sans hémorragie au niveau du repli de l'ongle,**
  - Pneumopathie interstitielle diffuse (= PID) diagnostiquée sur un scanner thoracique de haute résolution ou hypertension pulmonaire (= HTP) diagnostiquée au cathétérisme cardiaque droit (KTD),
  - Phénomène de Raynaud,
  - Auto-anticorps liés à la SSc (anti centromère, anti topoisomérase I aussi appelé anti Scl-70, anti-ARN polymérase III).
- ⇒ **Un score supérieur ou égal à 9 permet de poser le diagnostic de SSc (30).**

**La sensibilité (Se) et la spécificité (Sp) dans l'échantillon de validation sont plus performantes avec les nouveaux critères de classification ACR/EULAR 2013 respectivement de 91% et 92%, en comparaison des critères ACR 1980 (Se 75%, Sp 72%) (30).**

ACR/EULAR 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis			LeRoy & Medsger "Early" SSc	VEDOSS Criteria "Very early" SSc
Items	Sub-items	Score		
Skin thickening of fingers of both hands extending proximal to MCP joints (sufficient criterion)		9		
Skin thickening of the fingers (only count highest score)	Puffy fingers	2		✓
	Sclerodactyly	4		
Fingertip lesions (only count highest score)	Digital tip ulcers	2		
	Fingertip pitting scars	3		
Telangiectasia	-	2		
Abnormal nailfold capillaries	-	2	✓	✓
PAH and/or ILD (maximum score is 2)	PAH	2		
	ILD			
Raynaud's phenomenon		3	✓	✓
SSc-related antibodies (maximum score is 3)	Anti-centromere Anti-topoisomerase 1 Anti-RNA polymerase 3	3	✓	✓

*Nailfold capillaroscopy, Smith et al 2023 (21)*

Après obtention du diagnostic de SSc, 2 sous-types sont à distinguer en fonction de l'extension de la sclérose cutanée (37):

- La **SSc limitée** correspond à une atteinte cutanée limitée en proximal jusqu'aux coudes et genoux ou limitée à la face. Elle est **plus fréquemment associée aux anticorps anti-centromères**. Les atteintes d'organes sont plus rares que dans les SSc diffuses, mais cette forme limitée peut se compliquer d'HTP (31,37).
- La **SSc diffuse** correspond à une atteinte cutanée qui s'étend au-delà des coudes et des genoux ou qui inclut le tronc. Elle est **plus fréquemment associée aux anticorps anti Scl-70**. Cette atteinte cutanée est rapidement évolutive, d'extension maximale en 1 à 5 ans après l'apparition du premier signe clinique hors syndrome de Raynaud. Les atteintes d'organes associées apparaissent surtout dans les 3 à 5 premières années ; en dehors de l'HTP pouvant survenir au-delà de cette période (31,37).

La présence des anticorps anti-centromères et anti Scl-70 reste variables : 88,7% des patients ayant des anticorps anti-centromères ont une SSc limitée, alors que 60% des patients ayant des anticorps anti Scl-70 ont une SSc diffuse. Ainsi, 36,1% des patients ayant des anticorps anti Scl-70 sont classifiés comme SSc limitée (37).

#### 4. Tableau clinique et principales atteintes viscérales de la SSc.

- **L'atteinte vasculaire périphérique** : avec le syndrome de Raynaud au premier plan, retrouvé dans plus de 95% des cas (31). Les UD sont retrouvés dans 28 et 51% des SSc selon le sous-type ; dont 75% des patients ayant présenté leur premier ulcère digital dans les 5 ans suivant leurs premiers symptômes hors phénomène de Raynaud (37,48). La présence d'UD est un facteur de risque en lui-même d'apparition d'UD dans le suivi (49,50). Ils sont d'origines multiples, soit ischémique, mécanique ou traumatique et peuvent s'associer à des cicatrices pulpaire pouvant persister après la guérison de l'UD (31). Quatre pourcent des patients ayant une SSc remplissent les critères de classification ACR, sans avoir de phénomène de Raynaud (37).
- **L'atteinte cutanée** : avec principalement la présence d'une sclérodactylie dont l'extension est variable selon le sous-type de SSc, de télangiectasies principalement localisées aux mains, lèvres et cavité buccale et de calcinose (31).
- **L'atteinte musculosquelettique** : elle est polymorphe (raideur articulaire, friction tendineuse, myalgie avec faiblesse musculaire associée, élévation des CPK) et deux fois plus fréquente dans la SSc diffuse que limitée. Les myalgies et atrophie musculaire sont fréquentes, contrairement à l'élévation des CPK (37).
- **La PID** : il s'agit de la cause la plus fréquente de décès chez les patients atteints d'une SSc, avec une mortalité jusqu'à 40% à 10 ans (51). Elle est retrouvée dans

53,4% des SSc diffuses et 34,7% des SSc limitées (37). Le diagnostic de la PID est posé à partir du scanner thoracique haute résolution en coupes millimétriques, avec une présentation scanographique retrouvant principalement un aspect de pneumopathie interstitielle non spécifique, bien que d'autres aspects soient décrits (52). Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) ont un rôle essentiel dans le suivi, notamment la capacité vitale forcée (CVF) ; plus que la capacité pulmonaire totale (CPT) et la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). Les valeurs inférieures à 80% pour la CVF comme la DLCO représentent une valeur théorique bien qu'il s'agisse surtout du déclin relatif qui est essentiel au suivi (52). La progression est définie selon l'étude OMERACT (Outcome Mesures in Rheumatology) par une perte relative  $\geq 10\%$  de la CVF ou une perte relative  $\geq 5$  à  $10\%$  de la CVF avec une perte relative  $\geq 15\%$  de la DLCO (53). D'autres marqueurs tels que le test de marche de 6 minutes (TM6) sont utiles, bien qu'il existe un certain nombre de paramètres influençant ce test (52).

- **L'HTP** est une complication sévère de la SSc, survenant dans 8 à 12% des cas. La mortalité à 1 an est de l'ordre de 30% rendant le diagnostic précoce essentiel (54). Il s'agit de la seconde cause de décès chez les patients atteints d'une SSc (31). 55% des HTP sont diagnostiquées dans les 5 ans suivant le premier symptôme hors Raynaud, avec une moyenne de 6 +/- 6,6 ans après ce premier symptôme (55). Un certain nombre de biomarqueurs existent déjà pour rechercher ce diagnostic, rendu difficile par des symptômes aspécifiques tels que l'asthénie et la dyspnée (54). Dans l'étude prospective de Xanthouli *et al.*, 284 patients ayant une SSc étaient classifiés en 3 groupes, 49,2% ayant une PAPm  $< \text{ou} =$  à 20 mmHg, 19,3% ayant une PAPm entre 21 et 24 mmHg et 29,4% ayant une PAPm  $> \text{ou} =$  à 25 mmHg. Dans le groupe PAPm 21-24 mmHg, 1,4% ont des résistances

vasculaires pulmonaires (RVP)  $\geq$  à 3 WU classant le patient SSc-HTP. Néanmoins, au sein de ce groupe, 9,8% patients ayant une PAPm entre 21 et 24 mmHg et ayant des RVP  $\geq$  à 2 UW (unités wood) ont déjà des signes d'HTP (TM6, TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion), compliance pulmonaire) et de survie à long terme réduite. Ainsi, les RVP  $\geq$  à 2 UW sont un marqueur de détection précoce d'HTP (54). Néanmoins, ces données de KTD ne sont pas accessibles en pratique courante. C'est l'intérêt du score DETECT, ayant pour objectif la détection précoce de l'HTP, à partir de données cliniques, biologiques, électrocardiographiques, échographiques et spirométriques. En effet, 50% des diagnostics d'HTP ont été manqués par l'ETT seule dans l'étude DETECT, d'où l'intérêt d'autres marqueurs (56,57).

- **L'atteinte digestive** : il s'agit de la deuxième atteinte d'organe la plus fréquente, affectant l'ensemble du tractus gastro-intestinal, de la cavité orale à l'anus. Les atteintes oesophagiennes et intestinales sont retrouvées dans 90% et 40-70% des patients respectivement. Le dysfonctionnement du tractus gastro-intestinal se manifeste par une symptomatologie très hétérogène, associant un reflux gastro-œsophagien, une gastroparésie par hypopéristaltisme, une prolifération bactérienne, une pseudo obstruction intestinale et une malabsorption. L'incontinence fécale est un symptôme fréquent (58,59).
- **L'atteinte rénale à type de crise rénale sclérodermique** : elle est plus fréquemment retrouvée dans les SSc diffuses (37) et reste une complication rare, avec une fréquence de 5-10% environ (14% chez les patients ayant une SSc diffuse et 3% chez les patients ayant une SSc limitée).

Ainsi, à ce jour, il n'existe aucun traitement définitif permettant d'arrêter la progression naturelle de la SSc. Un dépistage précoce par des biomarqueurs des patients à risque de développer une atteinte d'organe sévère est utile, afin de réaliser une surveillance étroite et un traitement optimisé (60).

### C. Stades de capillaroscopie et atteintes viscérales au cours de la SSc.

**L'utilisation de la capillaroscopie a déjà été étudiée dans un intérêt diagnostique (cf. ci-dessus) ayant permis de l'intégrer comme un critère de classification.** Ce *pattern* SSc est d'ailleurs retrouvé chez environ 86% des patients ayant une SSc d'après le rapport du groupe EUSTAR 2013 (61), bien qu'il existe une variation allant de 70,4 à 97,2% en fonction du type de recrutement des patients (26,62,63). Le taux plus bas de l'équipe de Bergman à 70,4% peut s'expliquer par le fait que le *pattern* SSc soit décrit à partir d'un dermatoscope en 2003 (63).

- Au-delà d'un critère de classification, la présence ou l'absence d'une MAO n'est pas associée au même profil clinique et biologique.

Le groupe EUSTAR en 2013 a ainsi montré que la présence d'un *pattern* SSc est associée à une maladie plus active et à une présence plus fréquente d'anticorps anti Scl-70 (34,09% VS 25,20%), à l'inverse des patients sans *pattern* SSc qui présentent moins de phénomène de Raynaud et moins d'UD (61). De même, l'équipe de Fichel *et al.* évaluant 88 patients SSc ayant une capillaroscopie normale ou non spécifique retrouve moins d'atteinte cutanéovasculaire (sclérodactylie, télangiectasies) (64). Le groupe EUSTAR ne retrouve pas de différence significative entre la présence ou non d'un *pattern* SSc et la PID, alors que l'étude de Fichel *et al.* retrouve une différence significative entre la présence ou non d'un *pattern* SSc et la présence d'une atteinte



pulmonaire sévère (61,64). Les résultats des 2 équipes sont semblables sur l'absence de différence significative entre la présence ou non d'un *pattern* SSc et la présence d'une HTP (61,64).

- Le stade de MAO ne semble pas associé aux mêmes atteintes viscérales.

L'équipe de Caramaschi *et al.* en évaluant les stades de MAO chez 103 patients montre une corrélation entre ces stades et le sous-type de la SSc, la gravité de l'atteinte vasculaire périphérique, cutanée, cardiaque et pulmonaire (65). L'équipe de Van Leeuwen *et al* évaluant les stades de MAO chez 164 patients retrouve aussi une corrélation entre ces stades, notamment une MAO très sévère définie par un stade tardif avec une densité capillaire  $< 4/\text{mm}$  et des atteintes d'organe tel que la PID, l'HTP et les ulcères digitaux (66). La présence d'UD est déjà connue comme plus fréquente pour le stade tardif (49,61). De même, les patients atteints d'HTP ont une fréquence plus élevée de stade tardif (67). Ces *pattern* SSc sont associés à la durée depuis d'apparition du phénomène de Raynaud et depuis le début de la maladie et reflètent l'évolution du processus de la maladie et sa gravité (11,65). En dehors de son intérêt diagnostique, les stades de MAO sont également utilisés comme un outil reflétant l'activité de la SSc et sont prédictifs de l'apparition de certaines atteintes viscérales comme l'atteinte pulmonaire (68–70).

- Les anomalies retrouvées à la capillaroscopie (dimension, morphologie, hémorragie, densité) ne sont pas associées aux mêmes atteintes d'organes :

Il existe une association significative entre :

- Une perte de densité capillaire et la présence d'une PID (71,72),

- Une perte de densité capillaire, une angiogénèse et la présence d'une HTP (67,72,73),
- Une morphologie anormale, la présence de mégacapillaires, une perte de densité capillaire et la présence d'UD (49,71,72,74),
- Une perte de densité capillaire et le score de Rodnan (74),
- La présence de mégacapillaires et l'atteinte oesophagienne (74).

De même, la présence de microhémorragies, de microthromboses et de mégacapillaires prédisent l'activité de la maladie (75). Dans l'étude de Sambataro *et al.*, l'activité est évaluée à partir de l'index ESSG (European Scleroderma Study Group) (76).

L'**objectif principal** de notre étude était de décrire les associations entre le stade de MAO constaté à la capillaroscopie, chez des sujets atteints d'une SSc *sine scleroderma*, limitée ou diffuse et l'ensemble des données cliniques, biologiques et paracliniques.

Les **objectifs secondaires** étaient de décrire l'association entre le stade de MAO et l'évolution à 2 ans des valeurs spirométriques (CPT, CVF, DLCO) chez les sujets ayant une SSc avec PID ; ainsi que les associations entre le stade de MAO, chez des sujets ayant une SSc avec HTP du groupe 1 (hypertension artérielle pulmonaire ou HTAP) au cours de la SSc et un ensemble des données cliniques, biologiques et paracliniques en lien avec l'HTAP.

## **II. MATERIELS ET METHODES.**

### **A. Design de l'étude.**

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique réalisée au CHU de Lille dans le service de médecine interne et d'immunologie clinique, centre de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares du Nord et du Nord-Ouest. Tout patient âgé de plus de 18 ans, ayant une SSc *sine scleroderma*, limitée ou diffuse remplissant les critères de classification EULAR/ACR 2013 au sein du CHU de Lille, de début 2013 à fin 2022, en ayant eu au moins une capillaroscopie dans le suivi a été inclus. Au total, 320 patients ont été inclus dans l'étude. La protection des données était conforme aux exigences de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL réf. DEC18-355). Pour cette étude, les patients ont donné leur consentement éclairé oral, conformément à la législation française.

### **B. Analyse statistique.**

Les données qualitatives sont décrites en effectif et en pourcentage. Les données quantitatives gaussiennes sont exprimées par la moyenne et l'écart-type et les données quantitatives non gaussiennes par la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des paramètres quantitatifs a été vérifiée graphiquement et par le test de Shapiro-Wilk.

L'association des caractéristiques des patients et des données recueillies en hôpital de jour est comparée selon les stades de capillaroscopie (sans MAO, MAO de stade précoce, actif et tardif) à l'aide d'un test du Chi-deux ou un test exact de Fisher (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux n'étaient pas vérifiées) pour les

variables qualitatives, à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives non gaussiennes.

L'association de la gravité de la capillaroscopie avec les facteurs de risque étudiés, est évaluée par une régression logistique avec et sans ajustement sur les facteurs de confusion. Les Odds ratios (OR) sont représentés comme des mesures de la taille de l'effet, avec leurs intervalles de confiance à 95%.

Dans la population ayant une PID avec 2 EFR à deux ans d'intervalle, l'évolution de la variation des données CPT, CVF et DLCO est analysée par un test t de Student apparié ou un test de Wilcoxon apparié. L'évolution de ces paramètres est comparée selon le stade de capillaroscopie à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis ou de Mann-Whitney (après regroupement des stades de capillaroscopie) pour les variables quantitatives non gaussiennes. Ces dernières analyses sont également réalisées chez les patients sans traitement immunosuppresseur.

Le seuil de significativité retenu est fixé à 5%. L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) par l'Unité de Biostatistiques du CHU de Lille.

### **C. Population d'étude n°1.**

Au sein de cette cohorte de 320 patients sont analysées les associations entre stades de MAO et les paramètres suivants :

- Caractéristiques démographiques, antécédents et type de SSc : sexe, âge du patient et caractéristiques de la maladie (sous-type de SSc, type d'anticorps, délai depuis l'apparition du syndrome de Raynaud, délai depuis le diagnostic de la maladie et chevauchement avec d'autres maladies auto-immunes). Parmi les antécédents médicaux, nous avons intégré les événements thrombo-

emboliques veineux, les événements thrombo-emboliques artériels et la notion de tabagisme.

- Historique des atteintes viscérales : la présence d'une PID était établie à partir d'un scanner thoracique en coupes fines ; l'HTP était définie selon 5 groupes (du groupe 1 à 5), suspectée à partir de données de l'échocardiographie transthoracique (ETT) et systématiquement confirmée par un KTD ; l'atteinte digestive spécifique (sténose oesophagienne, ectasies vasculaires gastriques, pullulation microbienne du grêle nécessitant un traitement spécifique, pseudo-obstruction intestinale et/ou présence d'une incontinence fécale) ; l'atteinte rénale (antécédent ou non d'une crise rénale sclérodermique) ; l'atteinte vasculaire périphérique (antécédents d'UD ischémiques, mécaniques ou sur calcinose ou de cicatrice pulpaire déprimée).
- Traitements en cours : traitement de fond par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs (mycophenolate mofetil, azathioprine, cyclophosphamide, rituximab), prise de vasodilatateurs (inhibiteurs calciques, inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, antagonistes des récepteurs de l'endothéline, analogues de la prostacycline) et de traitements tels que des antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants.
- Évaluation annuelle : les données de l'examen clinique comportant le score de Rodnan, la présence d'un syndrome de Raynaud actif ou non, la présence de télangiectasies, la présence d'UD actifs, le stade de dyspnée (NYHA), le test de marche des 6 minutes (TM6) et la présence ou non de symptômes digestifs

hauts ou bas étaient rapportées. La présence d'une hyperuricémie, d'un syndrome inflammatoire biologique correspondant à une CRP > 5 mg/l et le taux de NT-proBNP (en ng/mL) étaient intégrés. Le score composite de Medsger était rapporté.

- Les données de la capillaroscopie (absence de MAO, MAO précoce, active ou tardive) étaient recueillies avec une vidéocapillaroscopie, en analysant les doigts des 2<sup>ème</sup> aux 5<sup>ème</sup> doigts sur les 2 mains, en plaçant une goutte d'huile de paraffine dans une pièce à température ambiante.
- Les examens paracliniques : échographie cardiaque (ETT) (taille de l'oreillette droite (OD), valeur de la vitesse maximale sur le flux d'insuffisance tricuspидienne (VmaxIT) et pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs)), EFR (CPT, CVF, DLCO), scanner thoracique (absence de PID, 10-30% du parenchyme, > 30% du parenchyme ou étendue indéterminée), KTD (pression artérielle pulmonaire systolique, pression artérielle pulmonaire moyenne, pression artérielle pulmonaire d'occlusion et RVP).
- Devenir : décès du patient.

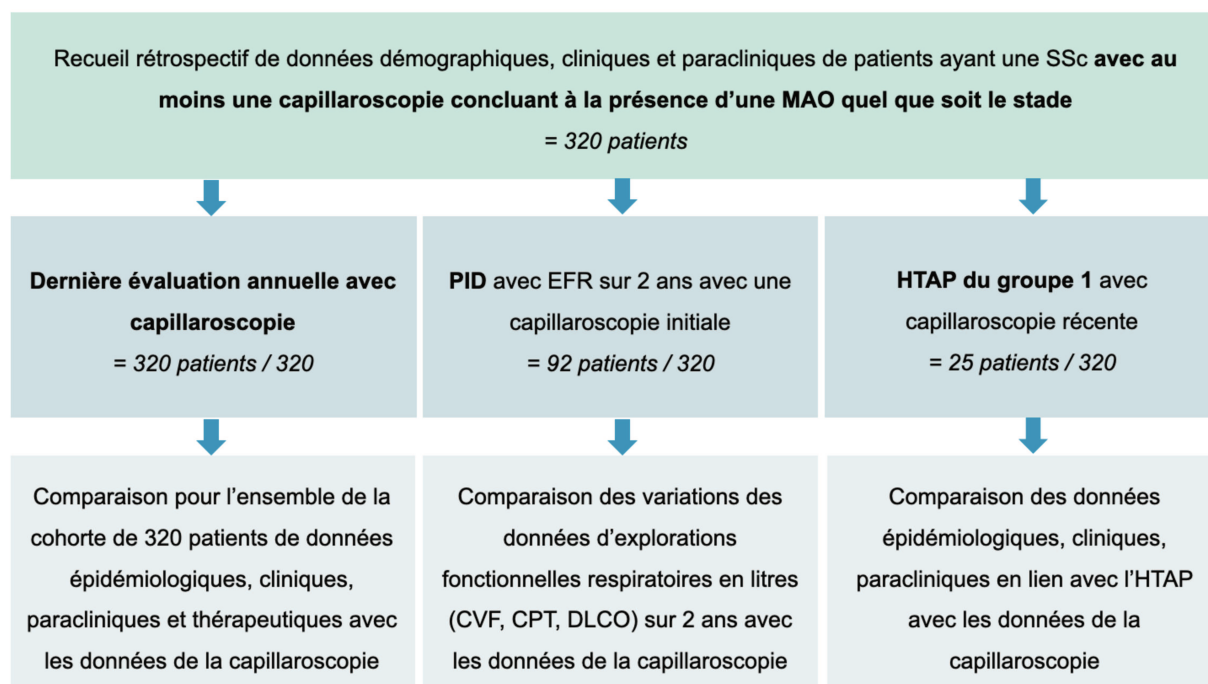
#### **D. Population d'étude n°2.**

Au sein de la cohorte de 92 patients ayant une **PID avec 2 EFR à 2 ans de suivi** (T0 et T2 à 2 ans) ainsi qu'une **capillaroscopie à T0** parmi ces 320 patients, sont analysés les associations entre l'évolution des valeurs spirométriques et les stades de MAO à la capillaroscopie initiale.

### E. Population d'étude n°3.

Au sein de la cohorte de 25 patients ayant une **HTP du groupe 1 (= HTAP)** parmi ces 320 patients, sont analysés les associations entre l'ensemble des caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques en lien avec l'HTP et les stades de MAO à la capillaroscopie récente.

### F. Schéma récapitulatif.



### III. RESULTATS.

#### A. Population d'étude n°1.

Parmi les 320 patients, 267 (83,44%) des patients étaient de sexe féminin, avec un âge médian de 62 ans (50,87 – 71,27). Le délai médian d'apparition du syndrome de Raynaud était de 16 ans (7 – 26,50) et le délai médian depuis le diagnostic de 8 ans (3 – 17). Deux cent quarante-cinq (76,56%) des patients avaient une SSc limitée ou *sine scleroderma* et 75 (23,44%) des patients avaient une SSc diffuse. Concernant les données de capillaroscopie, 24 (7,50%) avaient une capillaroscopie normale ou avec un *pattern* aspécifique, 74 (23,13%) une MAO précoce, 160 (50%) une MAO active et 62 (19,38%) une MAO tardive. Les données cliniques, paracliniques et biologiques sont résumées dans le tableau 1.

En moyenne, les patients avaient 2,2 capillaroscopies sur notre durée de recueil allant de 2013 à 2022 dont 30% se modifiant au cours du suivi (modification de stade de MAO pour 49 patients).

Tableau 1. Caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques des 320 patients SSc.	
Données démographiques	
Sexe	F 267 (83,44%) / H 53 (16,56%)
Age	61,94 (50,87 – 71,27)
Délai d'apparition du syndrome de Raynaud (années)	16 (7 – 26,50)
Délai depuis le diagnostic (années)	8 (3 – 17)
Décès	29 (9,06%)
Type de SSC	
Limitée ou <i>sine scleroderma</i>	245 (76,56%)
Diffuse	75 (23,44%)
Types d'anticorps	
Anti-nucléaires	316 (98,75%)
Anti-centromères	177 (55,31%)
Anti-Scl-70	66 (20,63%)
Anti-RNA-polymérase III	16 (5%)
Anti-RNP	12 (3,75%)



Autres anticorps		28 (8,75%)
Chevauchement avec une maladie auto-immune		
Toutes maladies auto-immunes confondues		81 (25,31%)
	• Lupus érythémateux systémiques	7 (2,19%)
	• Syndrome de Gougerot Sjögren	55 (17,19%)
	• Myopathie	8 (2,50%)
	• Cirrhose biliaire primitive	12 (3,75%)
	• Polyarthrite rhumatoïde	8 (2,50%)
Antécédents vasculaires		
Antécédents thrombo emboliques veineux		49 (15,31%)
ATCD thrombo emboliques artériels		43 (13,44%)
Tabagisme	• Jamais fumé	197 (61,56%)
	• Passé	84 (26,25%)
	• Actif	39 (12,19%)
Atteintes d'organes		
Pneumopathie interstitielle diffuse		123 (38,44%)
	• Avec étendue limitée	88/121 (72,73%)
	• Avec étendue diffuse	33/121 (27,27%)
Hypertension artérielle pulmonaire		32 (10%)
	• HTP de groupe 1	25/32 (7,81%)
	• HTP de groupe 2	4/32 (1,25%)
	• HTP de groupe 3	4/32 (1,25%)
Syndrome de Raynaud		315 (98,44%)
Atteintes cutané-vasculaires à type d'ulcères digitaux		175 (54,69%)
Antécédent de RGO		275 (85,94%)
Atteinte digestive		46 (14,42%)
Crise rénale sclérodermique		7 (2,19%)
Thérapeutique		
Corticothérapie		85 (26,56%)
Immunosuppresseurs		50 (15,63%)
Vasodilatateurs		192 (60%)
Antiagrégants ou anticoagulants		105 (32,81%)
Évaluation clinique annuelle		
Score de Rodnan		4 (2 – 7)
Présence d'un syndrome de Raynaud actif		166 (59,71%)
Présence de télangiectasies		262 (81,88%)
Présence d'ulcères digitaux actifs		43 (13,44%)
Nombre d'ulcères digitaux		2 (1 – 2)
Stades NYHA	NYHA I	158 (49,38%)
	NYHA II	84 (26,25%)
	NYHA III	63 (19,69%)
	NYHA IV	15 (4,69%)
Présence de symptômes digestifs	Hauts	73 (22,88%)
	Bas	106 (33,13%)
TM6 (%)		75 (65 – 87)
Paramètres biologiques	Uricémie élevée	63 (20,93%)
	• Valeur de l'uricémie si élevée (mg/l)	67 (63 – 75)
	CRP élevée	144 (46,60%)

	• Valeur de la CRP si élevée (mg/l)	10 (7 – 15)
	Valeur des NT-proBNP (ng/mL)	113 (53 – 274)
Données de la capillaroscopie	Normale ou <i>pattern</i> non spécifique	24 (7,50%)
	MAO de stade précoce	74 (23,13%)
	MAO de stade actif	160 (50%)
	MAO de stade tardif	62 (19,38%)
	Nombre total par patient durant le suivi	2 (1 – 3)
	Variation de la capillaroscopie au cours du temps	49 (30%)
Données de l'échographie cardiaque	Présence d'une dilatation de l'oreille droite	12 (18,46%)
	Taille de l'oreillette droite (mm <sup>2</sup> )	15 (12,50 – 18)
	Présence d'une Vmax IT élevée	17 (18,09%)
	Taille de la Vmax IT (m/s)	2,50 (2,30 – 2,74)
	Présence d'une PAPs élevée	26 (25,74%)
	Taille de la PAPs (mmHg)	30 (25 – 36)
	Probabilité d'une HTP intermédiaire ou élevée à l'échographie cardiaque	102 (33,55%)
Données des explorations fonctionnelles respiratoires	Valeur de la CPT (%)	95 (85 – 105)
	Valeur de la CVF (%)	103 (90 – 115)
	Valeur de la DLCO (%)	68 (55 – 79)
Données du scanner thoracique en coupes fines	Absence de PID	59 (50%)
	10-30% du parenchyme pulmonaire ou étendue incertaine	45 (38,14%)
	>30% du parenchyme pulmonaire	14 (11,86%)
Données du cathétérisme cardiaque droit	PAPs (mmHg)	51 (39 – 68)
	PAPm (mmHg)	31 (23 – 41)
	PAPO (mmHg)	9 (7 – 10)
	RVP (UW)	4,27 (3,21 – 5,70)
Score de Medsger		4 (3 – 6)

F : femme, H : homme, MAO : microangiopathie organique, VmaxIT : vitesse maximale du flux de l'insuffisance tricuspide, PAPs : pressions artérielles pulmonaires systoliques ; HTP : hypertension pulmonaire ; CPT : capacité pulmonaire totale ; CVF : capacité vitale forcée ; DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; RVP : résistances vasculaires pulmonaires

Concernant les données démographiques, une association statistiquement significative était retrouvée entre l'âge des patients et les données de la capillaroscopie, avec un **âge médian plus élevé à 68,92 ans (57,47 – 74,56) pour la MAO tardive**, en comparaison à l'âge des patients en absence de MAO, de MAO précoce ou de MAO active. Il n'a pas été retrouvé d'association entre le stade de MAO à la capillaroscopie et le sexe, le délai d'apparition du syndrome de Raynaud et le délai

depuis le diagnostic ; bien qu'une tendance se dessine pour le délai depuis le diagnostic de 12,50 ans et la présence d'une MAO de stade tardif ( $p = 0,0833$ ). Une **association statistiquement significative était retrouvée entre le pourcentage de décès à 20,97% soit 13 patients et la présence d'une MAO de stade tardif** ( $p = 0,0020$ ). (Tableau 2).

Concernant le type de SSc, une association statistiquement significative était retrouvée entre la présence d'une **MAO de stade tardif et une forme de SSc diffuse** chez 24 patients sur 62 (38,71%) ; et entre la présence d'une **MAO de stade précoce et une forme de SSc limitée ou *sine scleroderma*** chez 61 patients sur 74 (82,43%) ( $p = 0,0098$ ). Il n'était pas retrouvé d'association entre les stades de MAO et le chevauchement avec une maladie auto-immune (polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique, myopathie auto-immune, syndrome de Gougerot-Sjögren) (Tableau 2).

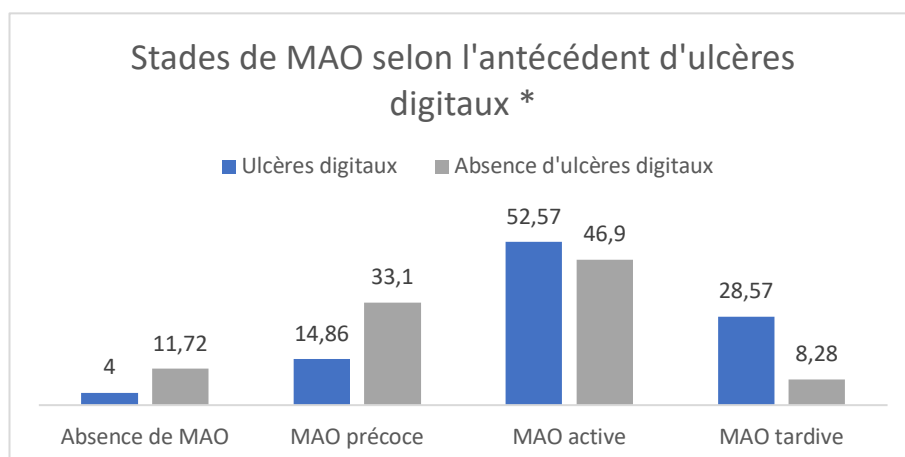
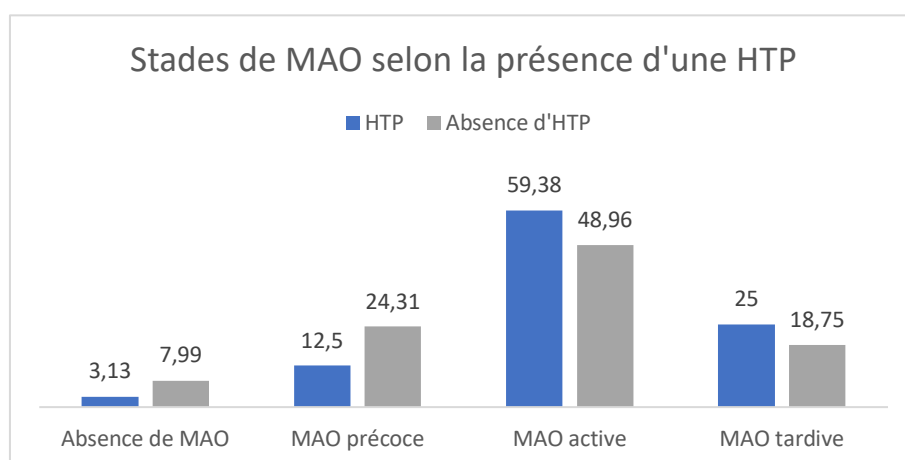
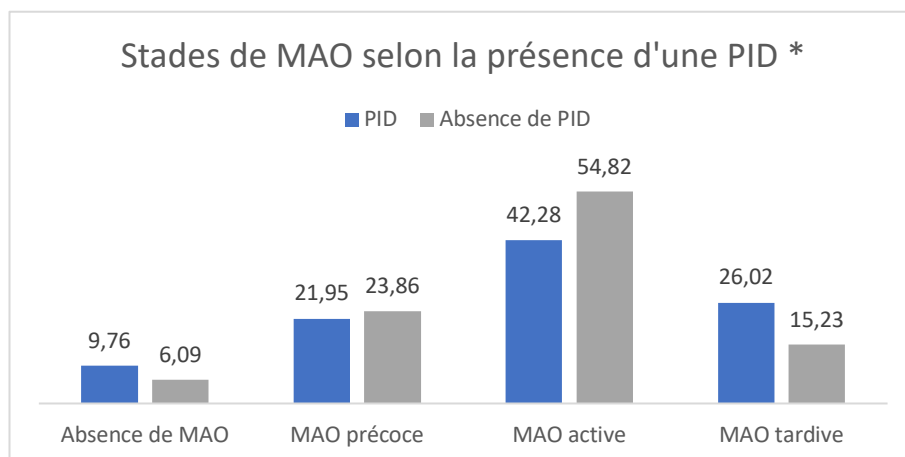
Concernant le sérodiagnostic, une association statistiquement significative était constatée entre **la présence d'anticorps anti Scl-70 et les données de la capillaroscopie ( $p = 0,0260$ )** : 21 patients sur 62 ayant une MAO tardive (31,82%) ont des anticorps anti Scl-70, contre 3 patients sur 24 (12,50%), 11 patients sur 74 (14,86%) et 31 sur 160 patients (19,38%) des patients sans MAO, avec MAO précoce et avec MAO active respectivement. **Cette association n'était pas statistiquement constatée entre la présence d'anticorps anti-centromères et les stades de MAO** (Tableau 2).

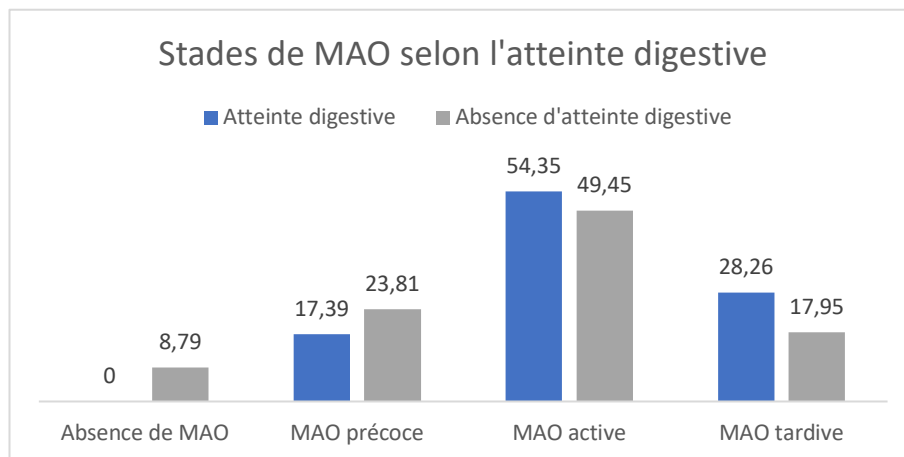
Concernant les atteintes viscérales, **une association statistiquement significative était retrouvée entre la présence d'une PID ( $p = 0,0383$ ) et d'UD ( $p <$**

**0,001) et le stade de la capillaroscopie** ; 32 patients sur 62 ayant une MAO tardive (51,61%) avaient une PID, contre 27 patients sur 74 (36,49%) et 52 patients sur 160 (32,50%) avec une MAO ou précoce ou active respectivement. De même, 50 patients sur 62 ayant une MAO tardive (80,65%) ont eu des UD, contre 7 patients sur 24 (29,17%), 26 patients sur 74 (35,14%) et 92 patients sur 160 (57,50%) sans MAO, avec MAO précoce et avec MAO active respectivement. Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre le sous-type de PID, soit limitée ou extensive et le stade de capillaroscopie.

Il n'était pas retrouvé d'association statistiquement significative entre les stades de MAO et la présence ou non d'une HTP (tout groupe confondu), **sous réserve d'un faible effectif de patients ayant une HTP (32 sur 320 patients)**. Néanmoins, une **tendance statistiquement significative à cette association était constatée en regroupant le stade actif et tardif VS l'absence de MAO ou le stade précoce**, avec 27 patients sur 222 (12,16%) ayant une MAO de stade actif ou tardif qui ont une HTP ( $p = 0,0523$ ).

Une tendance statistiquement significative était retrouvée entre la présence d'une atteinte digestive et le stade de MAO avec 13 patients ayant une MAO tardive sur 62 (20,97%) contre aucun patient sur 24 (0%), 8 patients sur 74 (10,96%) et 25 patients sur 160 (15,63%) sans MAO, avec MAO précoce et avec MAO active respectivement ( $p = 0,0689$ ). (Tableau 2).





Stades de MAO selon les différentes atteintes d'organes (PID, HTP, UD, atteinte digestive), \* $p < 0,05$

Concernant les traitements, il n'était pas retrouvé d'association significative entre la prise de corticothérapie ou de vasodilatateurs et les stades de MAO. Une association statistiquement significative était retrouvée entre la prise d'immunosuppresseurs et les stades de MAO : 13 patients sur 62 (20,97%) ayant une MAO tardive étaient sous immunosuppresseurs et il y a corrélation décroissante entre des MAO peu évolutives sous immunosuppresseurs : 7 patients sur 24 (29,17%) sans MAO, 13 patients sur 74 (17,57%) des MAO précoces et 17 patients sur 160 (10,63%) des MAO actives ( $p = 0,0476$ ). Une association statistiquement significative était retrouvée entre la prise d'antiagrégants ou anticoagulants et les données de la capillaroscopie avec 28 patients sur 62 (45,16%) des patients ayant une MAO tardive ( $p = 0,0356$ ) (Tableau 2).

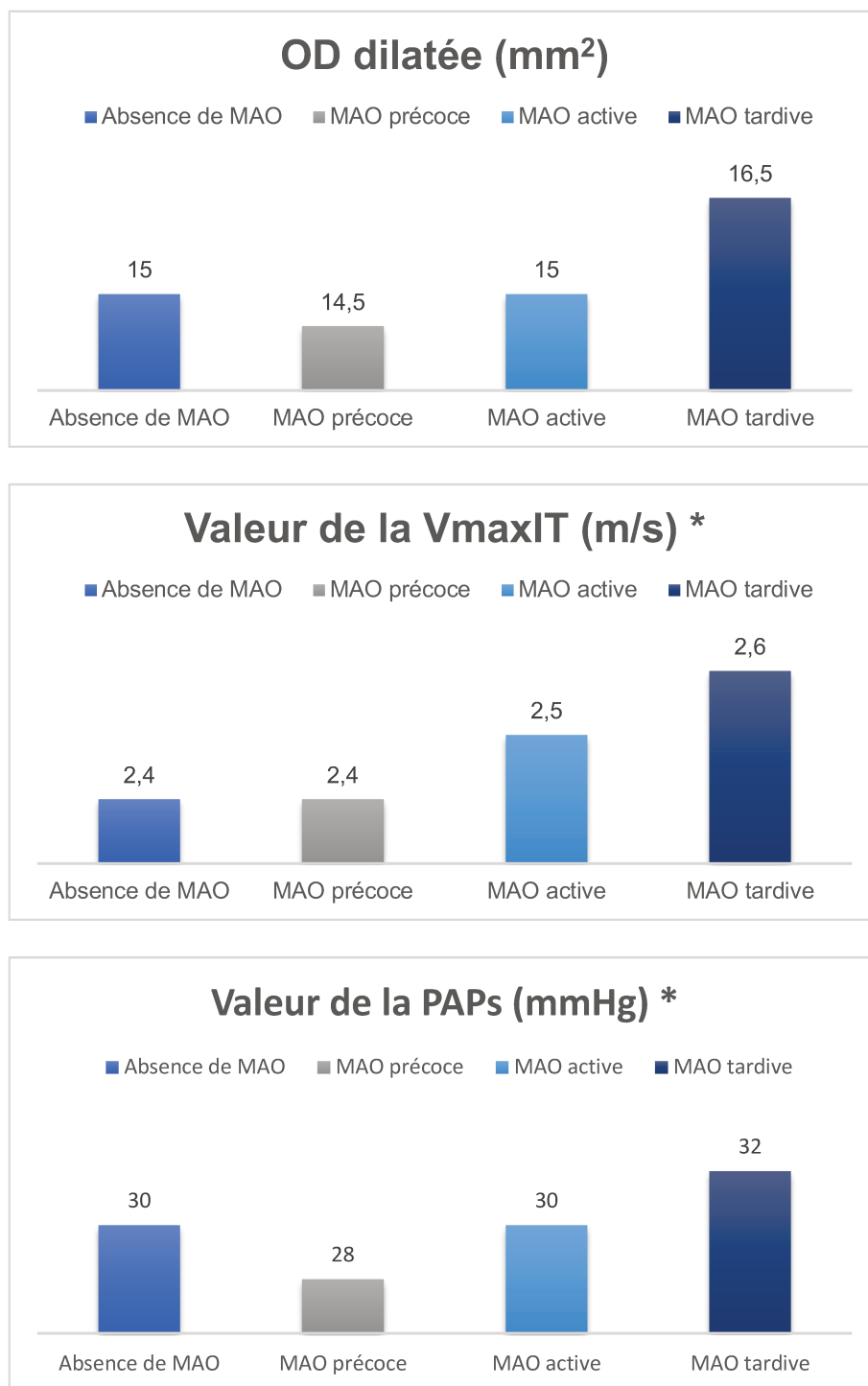
Concernant l'évaluation clinique: une association statistiquement significative était retrouvée entre le score de Rodnan à 7 de médiane (ICQ 4 – 12) et une MAO tardive ( $p < 0,0001$ ) ; et entre la présence d'UD actifs retrouvé chez 15 patients sur 62 (24,19%) et une MAO tardive ( $p = 0,0284$ ). Une **association statistiquement**

**significative était retrouvée entre le stade NYHA et les stades de MAO**, avec un score NYHA médian à 2 (ICQ 1 – 3) en cas de MAO de stade tardif ( $p = 0,0037$ ). Une **association statistiquement significative était retrouvée entre le score de Medsger et les données de la capillaroscopie**, avec un score médian à 6 (ICQ 4 – 8) en cas de MAO de stade tardif ( $p < 0,0001$ ). (Tableau 2).

Pour les données biologiques, **une association statistiquement significative était retrouvée entre l'élévation des NT-proBNP et les stades de MAO**, avec un taux de NT-proBNP médian à 235 ng/mL (ICQ 109 – 579) et une MAO de stade tardif ( $p < 0,0001$ ) (Tableau 2).

Pour les données de l'ETT, **la probabilité intermédiaire ou élevée d'avoir une HTP, de même que la valeur de la VmaxIT et de la PAPs étaient statistiquement associées aux données de la capillaroscopie** : 31 patients sur 62 (53,45%) des patients ayant une MAO de stade tardif avaient une probabilité intermédiaire ou élevée d'avoir une HTP, contre 15 patients sur 74 (22,73%) et 49 patients sur 160 (31,01%) ayant une MAO de stade précoce ou actif ( $p = 0,0026$ ). De même, la VmaxIT médiane est de 2,60 m/s (ICQ 2,4 – 3) pour les patients présentant une MAO de stade tardif contre 2,40 m/s (ICQ 2,3 – 2,7) pour les patients ayant une MAO de stade précoce ; et la PAPs médiane était à 32 mmHg (ICQ 29 – 43) pour les patients ayant une MAO de stade tardif contre 28 mmHg (ICQ 25 – 32) pour les patients ayant une MAO de stade précoce ( $p = 0,019$  et  $0,0014$  respectivement). La taille de l'oreillette droite n'était pas corrélée de façon statistiquement significative, bien qu'à la limite de la significativité, avec une taille médiane à 16,5 mm<sup>2</sup> (ICQ 13 – 20) pour les patients

ayant une MAO de stade tardif contre 14,5 mm<sup>2</sup> (ICQ 12,5 – 17) pour les patients ayant une MAO de stade précoce (p = 0,0841) (Tableau 2 & Figure 1).

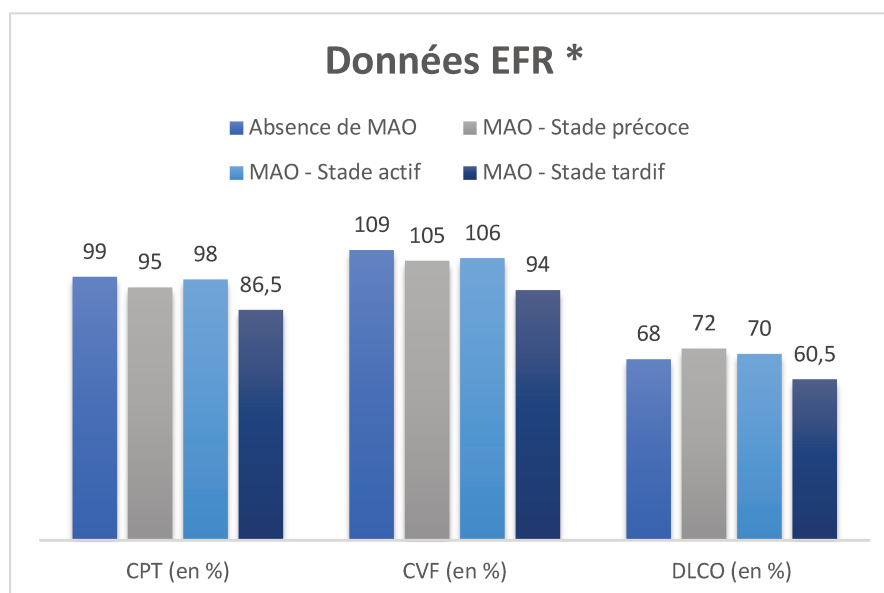


**Figure 1. Données de l'ETT en fonction des stades de la capillaroscopie**

**\*p<0,005**



Pour les données des EFR, **une association statistiquement significative étaient constatée entre les 3 valeurs spirométriques étudiées (CPT, CVF, DLCO) et les stades de MAO**: la CPT était à 86,50% (ICQ 74 – 96) pour les patients ayant une MAO de stade tardif contre 99% (89 – 119), 95% (86 – 102) et 98% (88 – 106) en l'absence de MAO, en cas de MAO précoce et de MAO tardive respectivement ( $p < 0,0001$ ). La CVF était à 94% (ICQ 79 – 105) pour les patients ayant une MAO tardive contre 109% (ICQ 95 – 119), 105% (ICQ 93 – 114) et 106% (ICQ 93 – 117) en l'absence de MAO, en cas de MAO précoce et active respectivement ( $p = 0,0002$ ). La DLCO était à 60,50% (ICQ 45 – 70) pour les patients ayant une MAO de stade tardif contre 68% (ICQ 59 – 82), 72% (ICQ 59 – 84) et 70% (ICQ 57,50 – 78,50) en l'absence de MAO, de MAO précoce et active respectivement ( $p = 0,0029$ ) (Tableau 2 & Figure 2).



**Figure 2. Données des EFR en fonction des stades de capillaroscopie \*  $p < 0,05$**

Tableau 2. Données démographiques, cliniques et paracliniques des 320 patients SSc en fonction des stades de capillaroscopie						
		Absence de MAO (n = 24)	MAO précoce (n = 74)	MAO active (= 160)	MAO tardive (= 62)	P-value
Données démographiques						
Age		63,14 (52,25 – 69,81)	62,98 (50,88 – 70,62)	58,76 (49,14 – 68,86)	68,92 (57,47 – 74,56)	0,0016
Sexe (F)		20 (83,33%)	61 (82,43%)	132 (82,50%)	54 (87,10%)	0,8598
Délai d'apparition du syndrome de Raynaud (années)		15,50 (4 – 27)	14,50 (6,50 – 24,50)	15 (8 – 25)	20 (9 – 29)	0,2122
Délai depuis le diagnostic (années)		5 (1 – 19)	6 (3 – 13)	9 (2,50 – 16,50)	12,50 (6 – 20)	0,0833
Décès		3 (12,50%)	3 (4,05%)	10 (6,25%)	13 (20,97%)	0,0020
Types de SSC						
Sous-type						
Limitée ou sine scleroderma		17 (70,83%)	61 (82,43%)	129 (80,63%)	38 (61,29%)	0,0098
diffuse		7 (29,17%)	13 (17,57%)	31 (19,38%)	24 (38,71%)	
Chevauchement avec une MAI		7 (29,17%)	18/ (24,32%)	41 (25,63%)	15 (24,19%)	0,9645
Types d'anticorps						
Anticorps anti centromères		9 (37,50%)	41 (55,41%)	96 (60%)	31 (50%)	0,1570
Anticorps anti Scl-70		3 (12,50%)	11 (14,86%)	31 (19,38%)	21 (31,82%)	0,0260
ATCD vasculaires						
ATCD événements TE veineux		2 (8,33%)	11 (14,86%)	26 (16,25%)	10 (16,13%)	0,7884
ATCD événements TE artériels		4 (16,67%)	6 (8,11%)	21 (13,13%)	12 (19,35%)	0,2723
Contexte de tabagisme	Jamais fumé	12 (50%)	43 (58,11%)	94 (58,75%)	48 (77,42%)	0,1228
	Passé	9 (37,50%)	19 (25,68%)	46/84 (28,75%)	10 (16,13%)	
	Actuel	3 (12,50%)	12 (16,22%)	20/39 (12,50%)	4 (6,45%)	
Atteintes d'organes						
PID		12 (50%)	27 (36,49%)	52 (32,50%)	32 (51,61%)	0,0383
	PID limitée (88/121)	8/88 (9,09%)	19/88 (21,59%)	41/88 (46,59%)	20/88 (22,73%)	0,3513
	PID extensive (33/121)	3/33 (9,09%)	8/33 (24,24%)	10/33 (30,30%)	12/33 (36,36%)	
HTP tout groupe confondu		1 (4,17%)	4 (5,41%)	19 (11,88%)	8 (12,90%)	0,2783
		5/98 (5,10%)		27/222 (12,16%)		0,0523
ATCD ulcères digitaux		7 (29,17%)	26 (35,14%)	92 (57,50%)	50 (80,65%)	<0,001
ATCD RGO		21 (87,50%)	63 (85,14%)	135 (84,38%)	56 (90,32%)	0,7061
ATCD atteintes digestives		0 (0%)	8 (10,96%)	25 (15,63%)	13 (20,97%)	0,0689
Thérapeutiques						
Corticothérapie		7 (29,17%)	19 (25,68%)	36 (22,50%)	23 (37,10%)	0,1722
Immunosuppresseurs		7 (29,17%)	13 (17,57%)	17 (10,63%)	13 (20,97%)	0,0476
Vasodilatateurs		12 (50%)	45 (60,81%)	97 (60,63%)	38 (61,29%)	0,7797
Antiagrégants ou anticoagulants		10 (41,67%)	17 (22,97%)	50 (31,25%)	28 (45,16%)	0,0356
Évaluation en HDJ						
Score de Rodnan		4 (1 – 5,50)	2 (0 – 4)	4 (2 – 7)	7 (4 – 12)	<0,0001
Syndrome de Raynaud actif		10 (47,62%)	33 (52,38%)	90 (63,83%)	33 (62,26%)	0,2814
Présence de téléangiectasies		17 (70,83%)	61 (82,43%)	132 (82,50%)	52 (83,87%)	0,5328
Présences d'ulcères digitaux actifs		1 (4,17%)	7 (9,46%)	20 (12,50%)	15 (24,19%)	0,0284
Présence de symptômes digestifs hauts		8 (33,33%)	14 (18,92%)	37 (23,27%)	14 (22,58%)	0,5397
Présence de symptômes digestifs bas		7 (29,17%)	28 (37,84%)	49 (30,63%)	22 (35,48%)	0,6779
NYHA		1 (1 – 2,50)	1,50 (1 – 2)	1 (1 – 2)	2 (1 – 3)	0,0037

TM6 (distance %)		71 (63 – 84)	76 (61 – 85)	76 (68 – 89)	73 (60,92 – 87)	0,2862
Hyperuricémie		8 (36,36%)	11 (15,49%)	31 (20,67%)	13 (22,41%)	0,2107
Présence d'une syndrome inflammatoire		7 (29,17%)	14 (18,92%)	29 (18,35%)	17 (27,42%)	0,34
NT-proBNP (valeur en ng/mL)		164 (62 – 897)	90 (45 – 165)	95,50 (49 – 250)	235 (109 – 579)	<b>&lt;0,0001</b>
Données ETT	OD dilatée (mm2)	15 (12,85 – 18)	14,5 (12,5 – 17)	15 (12 – 17,60)	16,5 (13 – 20)	0,0841
	VmaxIT (m/s)	2,4 (2,2 – 2,6)	2,4 (2,3 – 2,7)	2,5 (2,24 – 2,7)	2,6 (2,4 – 3)	<b>0,019</b>
	PAPs (mmHg)	30 (27 – 36)	28 (25 – 32)	30 (25 – 35)	32 (29 – 43)	<b>0,0014</b>
	Probabilité intermédiaire ou élevée d'HTP	7 (31,82%)	15 (22,73%)	49 (31,01%)	31 (53,45%)	<b>0,0026</b>
Données EFR	CPT (%)	99 (89 – 111)	95 (86 – 102)	98 (88 – 106)	86,50 (74 – 96)	<b>&lt;0,0001</b>
	CVF (%)	109 (95 – 119)	105 (93 – 114)	106 (93 – 117)	94 (79 – 105)	<b>0,0002</b>
	DLCO (%)	68 (59 – 82)	72 (59 – 84)	70 (57,50 – 78,50)	60,50 (45 – 70)	<b>0,0029</b>
Score de Medsger		3,5 (2 – 6)	4 (2 – 5)	4 (3 – 6)	6 (4 – 8)	<b>&lt;0,0001</b>

MAO : microangiopathie organique, MAI : maladie auto-immune ; ATCD : antécédents ; TE : thrombo-emboliques ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; HTP : hypertension pulmonaire ; RGO : reflux gastro-œsophagien ; TM6 : test de marche de 6 minutes ; ETT : échographie transthoracique ; VmaxIT : vitesse maximale du flux de l'insuffisance tricuspide, PAPs : pressions artérielles pulmonaires systoliques ; EFR : explorations fonctionnelles respiratoires ; CPT : capacité pulmonaire totale ; CVF : capacité vitale forcée ; DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone ; KTD : cathétérisme cardiaque droit ; PAPM : pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; RVP : résistances vasculaires pulmonaires, valeurs interquartiles 25-75 entre parenthèse, % pourcentage

Une régression logistique **comparant la MAO au stade tardif VS les autres stades regroupés (absence de MAO, MAO de stade précoce et actif) pour les mêmes paramètres ci-dessus retrouvait les résultats statistiquement significatifs suivants pour les patients ayant une MAO de stade tardif:**

- 4 fois plus de décès (IC 95%, 1,815-8,874) ;
- 2,6 fois plus de SSc diffuse que limitée (IC 95%, 1,413-4,652) ;
- 2,4 fois plus d'anticorps anti Scl-70 (IC 95% 1,309-4,491) ;
- 2,7 fois plus de patient âgé de plus de 60 ans (IC 95% 1,397-4,717) ;
- 2,3 fois plus de patient ayant un délai depuis le diagnostic > 15 ans (IC 95% 1,199-4,237) ;
- 1.9 fois plus de PID (IC 95% 1,118-3,426) ;
- 4,4 fois plus d'historique d'UD (IC 95% 2,255-8,710).

Avec à la réévaluation annuelle :

- 2,6 fois plus d'UD actifs (IC 95% 1,300-5,286) ;
- 5,2 fois de score de Rodnan  $\geq 5$  (IC 95% 2,825-9,709) ;
- 3,4 fois plus de dyspnée de stade NYHA III ou V (IC 95% 1,903-6,167) ;
- 2,8 fois plus de probabilité intermédiaire ou élevée d'HTP à l'ETT (IC 95% 1,577-5,080) ;
- 3,5 fois plus d'élévation des NT-proBNP (seuil 125 ng/mL) (IC 95% 1,897-6,372) ;
- 3,4 fois plus de CVF  $\leq 80\%$  (IC 95% 1,722-6,688) ;
- 3 fois plus de score de sévérité de Medsger  $\geq 5$  (IC 95% 1,709-5,556).

L'ensemble des OR et leurs intervalles de confiance est résumé dans le tableau 3.

En analyse multivariée (ajustée sur le sexe, l'âge, le délai depuis le diagnostic, le sous-type de diagnostic de SSc, la présence d'anticorps anti Scl-70 et la présence d'antiagrégants ou anticoagulants) sont restés statistiquement significatifs en faveur d'une gravité du stade tardif : **le décès, l'historique d'UD, le score de Rodnan  $\geq 5$ , la présence d'UD actifs lors de la réévaluation annuelle, le stade de dyspnée NYHA, le taux élevé de NT-proBNP, la probabilité d'une HTP intermédiaire ou élevée à l'ETT, les valeurs de CPT et CVF  $< 80\%$  et le score de Medsger  $\geq 5$**  (Tableau 3).

Tableau 3. Analyses univariée et multivariée des données démographiques, cliniques et paracliniques des 320 patients SSc en fonction des stades de capillaroscopie (stades tardifs VS autres stades).					
		Analyse univariée		Analyse multivariée	
		OR (IC95%)	P-value	OR (IC95%)	P-value
Données démographiques	Sexe : Homme VS Femme	0,701 (0,312 – 1,575)	0,3903		
	Age : > 60 ans VS ≤ 60 ans	2,654 (1,397 - 4,717)	0,0024		

	Délai d'apparition du syndrome de Raynaud (années) : > 5 ans VS ≤ 5 ans	1,605 (0,907 – 2,841)	0,1042	0,673 (0,339 – 1,337)	0,2588
	Délai depuis le diagnostic (années) : > 15 ans VS ≤ 15 ans	<b>2,257 (1,199 – 4,237)</b>	<b>0,0116</b>		
	Décès	<b>4,013 (1,815 – 8,874)</b>	<b>0,0006</b>	<b>2,738 (1,147 – 6,540)</b>	<b>0,0233</b>
<b>Type de SSc</b>	Diffuse VS Limitée ou <i>sine scleroderma</i>	<b>2,563 (1,413 – 4,652)</b>	<b>0,0020</b>		
<b>Type d'anticorps anti-nucléaires</b>	Anticorps anti-centromère : présence VS absence	0,767 (0,440 – 1,337)	0,3495	1,783 (0,734 – 4,330)	0,2014
	Anticorps anti Scl-70 : présence VS absence	<b>2,424 (1,309 – 4,491)</b>	<b>0,0049</b>		
<b>Chevauchement avec une maladie auto-immune VS absence</b>		0,928 (0,487 – 1,770)	0,8215	0,982 (0,487 – 1,983)	0,9607
<b>Antécédents vasculaires</b>	Antécédents thrombo-emboliques veineux VS aucun	1,080 (0,506 – 2,304)	0,8424	0,971 (0,428 – 2,202)	0,9446
	Antécédents thrombo-emboliques artériels VS aucun	1,757 (0,844 – 3,659)	0,1318	1,010 (0,420 – 2,431)	0,9816
	Tabagisme : Sevré VS jamais fumé Actif VS jamais fumé	<b>0,419 (0,201 – 0,876)</b> <b>0,355 (0,120 – 1,049)</b>	<b>0,0198</b>	0,423 (0,190 – 0,942) 0,508 (0,157 – 1,642)	0,0755
<b>Atteintes d'organes</b>	Présence d'une PID VS absence	<b>1,958 (1,118 – 3,426)</b>	<b>0,0187</b>	1,053 (0,516 – 2,147)	0,8868
	Présence d'une HTP VS absence	1,445 (0,616 – 3,391)	0,3978	1,271 (0,510 – 3,167)	0,6065
	Historique d'ulcères digitaux VS absence	<b>4,432 (2,255 – 8,710)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>4,672 (2,2254 – 9,683)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
	Antécédent de RGO VS absence	1,662 (0,670 – 4,122)	0,2729	1,498 (0,567 – 3,957)	0,4143
	Présence d'une atteinte digestive VS absence	1,801 (0,883 – 3,672)	0,1055	1,596 (0,746 – 3,413)	0,2280
<b>Thérapeutique</b>	Corticothérapie : avec VS sans	<b>1,864 (1,034 – 3,360)</b>	<b>0,0382</b>	1,184 (0,566 – 2,477)	0,6544
	Immunosuppresseurs : avec VS sans	1,585 (0,784 – 3,203)	0,1997	1,056 (0,465 – 2,398)	0,8972
	Vasodilatateurs : avec VS sans	1,069 (0,606 – 1,888)	0,8174	0,915 (0,492 – 1,702)	0,7790
	Antiagrégants ou anticoagulants	<b>1,936 (1,098 – 3,412)</b>	<b>0,0224</b>		
<b>Évaluation clinique annuelle</b>	Score de Rodnan : ≥ 5 VS < 5	<b>5,236 (2,825 – 9,709)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>6,173 (2,985 – 12,820)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
	Présence d'un syndrome de Raynaud actif VS absence	1,141 (0,617 – 2,113)	0,6739	1,229 (0,638 – 2,367)	0,5385
	Présence de tégangiectasies VS absence	1,189 (0,564 – 2,506)	0,6499	0,989 (0,442 – 2,214)	0,9793

	Présence d'ulcères digitaux actifs VS absence	<b>2,622 (1,300 – 5,286)</b>	<b>0,0071</b>	<b>2,176 (1,004 – 4,717)</b>	<b>0,0488</b>
	Stades NYHA : stades I et II VS III et IV	<b>3,426 (1,903 – 6,167)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>3,006 (1,587 – 5,692)</b>	<b>0,0007</b>
	Présence de symptômes digestifs hauts VS absence	0,979 (0,505 – 1,899)	0,9497	1,188 (0,576 – 2,451)	0,6415
	Présence de symptômes digestifs bas VS absence	1,139 (0,637 – 2,038)	0,6604	1,300 (0,695 – 2,432)	0,4119
	TM6% : < 75% VS ≥ 75%	1,492 (0,823 – 2,707)	0,1875	1,617 (0,847 – 3,086)	0,1453
	Uricémie élevée VS normale	1,115 (0,559 – 2,226)	0,7573	1,045 (0,483 – 2,258)	0,9114
	CRP élevée VS normale	1,557 (0,823 – 2,946)	0,1737	1,548 (0,760 – 3,153)	0,2290
	NT-proBNP élevé VS normal	<b>3,477 (1,897 – 6,372)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>2,960 (1,500 – 5,844)</b>	<b>0,0018</b>
	Présence d'une dilatation de l'OD VS absence <sup>1</sup>	2,444 (0,604 – 9,894)	0,2102	2,549 (0,537 – 12,091)	0,2387
	Présence d'une VmaxIT élevée VS normale <sup>2</sup>	2,500 (0,736 – 8,494)	0,1420	1,428 (0,381 – 5,354)	0,5974
	Présence d'une PAPs élevée VS normale <sup>3</sup>	2,395 (0,803 – 7,143)	0,1173	1,683 (0,510 – 5,553)	0,3927
	Présence d'une probabilité d'une HTP intermédiaire ou élevée à l'échographie cardiaque VS absence	<b>2,830 (1,577 – 5,080)</b>	<b>0,0005</b>	<b>2,496 (1,311 – 4,754)</b>	<b>0,0054</b>
	Valeurs de CPT (%) : ≤ 80% VS > 80%	<b>3,297 (1,719 – 6,324)</b>	<b>0,0003</b>	<b>2,479 (1,211 – 5,076)</b>	<b>0,0130</b>
	Valeurs de CVF (%) : ≤ 80% VS > 80%	<b>3,394 (1,722 – 6,688)</b>	<b>0,0004</b>	<b>2,773 (1,278 – 6,016)</b>	<b>0,0098</b>
	Valeurs de DLCO (%) : ≤ 80% VS > 80%	2,178 (0,982 – 4,834)	0,0556	1,869 (0,813 – 4,298)	0,1412
	Score de Medsger : ≥ 5 VS < 5	<b>3,077 (1,709 – 5,556)</b>	<b>0,0002</b>	<b>2,786 (1,484 – 5,236)</b>	<b>0,0014</b>

IC 95% : intervalle de confiance

MAO : microangiopathie organique, VmaxIT : vitesse maximale du flux de l'insuffisance tricuspide, PAPS : pressions artérielles pulmonaires systoliques ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; HTP : hypertension pulmonaire ; RGO : reflux gastroœsophagien ; TM6 : test de marche de 6 minutes ; OD : oreillette droite ; VmaxIT : vitesse maximale de régurgitation du flux d'insuffisance tricuspide ; PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique ; CPT : capacité pulmonaire totale ; CVF : capacité vitale forcée ; DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone

NB : 1 : 226 données manquantes ; 2 : 219 données manquantes ; 3 : 202 données manquantes

**Analyse multivariée sur le sexe, l'âge, le délai depuis le diagnostic, le sous-type de diagnostic, la présence d'anticorps anti Scl-70 et la présence d'antiagrégants ou anticoagulants \*\*\* : variables statistiquement significatives en multivariée**

## B. Population d'étude n°2.

Les caractéristiques des 92 patients ayant une **PID avec 2 EFR à 2 ans de suivi** (T0 et T2, suivi sur 2 ans) et une **capillaroscopie à T0** et leurs variations EFR sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4. Résumé des caractéristiques des 92 patients SSc ayant une PID avec 2 EFR à 2 ans de suivi (T0 et T2, suivi sur 2 ans) et une capillaroscopie à T0.			
		Temps 0 (T0)	Temps 2 (T2)
Delta depuis T0-T2 (années)		Moyenne 2,10 ; médiane 2	
Sexe		F 70 (72,92%) / H 26 (27,08%)	
Age		58,42 (50,67 – 68,95)	60,53 (52,53 – 70,85)
Durée d'évolution de la PID depuis le diagnostic (années)		4 (1 – 10,50)	6 (3 – 12)
Type de SSc	Limitée	55 (57,29%)	
	Diffuse	41 (42,71%)	
Type d'anticorps	Anti-centromères	23 (23,96%)	
	Anti Scl-70	43 (44,79%)	
Degré d'extension	Étendue limitée	72 (75%)	
	Étendue diffuse	24 (25%)	
Traitements en cours	Corticothérapie	48 (50%)	57 (59,38%)
	Immunosuppresseurs	26 (27,08%)	40 (41,67%)
Données de la capillaroscopie	Normale ou <i>pattern</i> non spécifique	9 (9,38%)	
	MAO de stade précoce	20 (20,83%)	
	MAO de stade actif	46 (47,92%)	
	MAO de stade tardif	21 (21,88%)	
Données des explorations fonctionnelles respiratoires	Valeur de la CPT (L)	4,58 (3,88 – 5,65)	4,50 (3,80 – 5,41)
	Variation de la CPT (%)		-3,13 (-7,26 – 1,77)
	Valeur de la CVF (L)	2,83 (2,38 – 3,62)	2,74 (2,23 – 4,44)
	Variation de la CVF (%)		-4,26 (-10,1 – 1,04)
	Valeur de la DLCO (L)	14,78 (11,56 – 19,1)	14,22 (11,27 – 17,62)
	Variation de la DLCO (%)		-3,67 (-11,8 – 4,46)

F : femme, H : homme, PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; SSc : sclérodémie systémique cutanée ; MAO : microangiopathie organique ; CPT : capacité pulmonaire totale ; CVF : capacité vitale forcée ; DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone

	Absence de MAO ou MAO précoce (n = 28)	MAO active (= 44)	MAO tardive (= 20)	P-value
Δ CPT (%)	-2,71 (-5,18 – 0,88)	-3,18 (-9,27 – 1,77)	-3,19 (-7,99 – 2,09)	0,8667
Δ CVF (%)	<b>-1,44 (-6,72 – 2,58)</b>	<b>-4,74 (-13,7 – -0,45)</b>	<b>-7,46 (-12,7 – -2,51)</b>	<b>0,0798</b>
Δ DLCO (%)	-1,98 (-12,4 – 3,42)	-4,13 (-12,2 – 5,99)	-4,60 (-10,3 – 4,57)	0,8827

**Tableau 5. Variations spirométriques en fonction des stades de capillaroscopie en regroupant l'absence de MAO et la MAO précoce.**

	Absence de MAO ou MAO précoce (n = 28)	MAO active ou tardive (= 64)	P-value
Δ CPT (%)	-2,71 (-5,18 – 0,88)	-3,18 (-8,21 – 1,77)	0,5959
Δ CVF (%)	<b>-1,44 (-6,72 – 2,58)</b>	<b>-5,31 (-13,2 – -0,45)</b>	<b>0,0271</b>
Δ DLCO (%)	-1,98 (-12,4 – 3,42)	-4,36 (-11,1 – 4,92)	0,6256

**Tableau 6. Variations spirométriques en fonction des stades de capillaroscopie en regroupant d'une part l'absence de MAO et la MAO précoce en un groupe et d'autre part la MAO active ou tardive en un autre groupe.**

	Absence de MAO ou MAO précoce (n = 20)	MAO active (= 35)	MAO tardive (= 12)	P-value
Δ CPT (%)	-1,31 (-4,27 – 6,83)	-3,05 (-8,41 – 2,11)	-2,36 (-7,26 – 2,09)	0,6707
Δ CVF (%)	<b>1,71 (-6,87 – 4,96)</b>	<b>-4,04 (13,2 – -0,45)</b>	<b>-7,46 (-11,6 – -2,85)</b>	<b>0,0402</b>
Δ DLCO (%)	-0,74 (-12,8 – 9,12)	-5,69 (-11,4 – 6,05)	-8,56 (-11,5 – 4,57)	0,5405

**Tableau 7. Variations spirométriques pour le sous-groupe de patients ne prenant pas d'immunosuppresseurs en fonction des stades de capillaroscopie en regroupant l'absence de MAO et la MAO précoce.**

Δ : Variation ; MAO : microangiopathie organique ; CPT : capacité pulmonaire totale ; CVF : capacité vitale forcée ; DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone.

**Il était retrouvé un déclin statistiquement significatif des valeurs de CVF pour les patients ayant à T0 un stade actif ou tardif de MAO à -5,31% (ICQ -13,2 – -0,45) en comparaison au déclin de la CVF pour les patients ayant à T0 une absence de MAO ou un stade précoce de MAO à -1,44% (ICQ -6,72 – 2,58) (p = 0,00271) (Tableau 6).**

Dans le sous-groupe de patients sans immunosuppresseurs, il était également retrouvé de façon statistiquement significative une variation de la CVF à 2 ans décroissante en fonction du stade de capillaroscopie avec un **déclin plus prononcé de la CVF pour les patients présentant à T0 un stade tardif de MAO à -7,46% (ICQ -11,6 – -2,85) comparativement à la variation de la CVF pour les patients présentant à T0 une absence de MAO ou un stade précoce à +1,71 (ICQ -6,87 – 4,96) (p = 0,0402) (Tableau 7).**



### C. Population d'étude n°3.

Sur les 28 patients présentant une HTP du groupe 1 (= HTAP) au sein des 320 patients SSc, **25 patients avaient une capillaroscopie récente** : les caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques en lien avec l'HTAP ont été analysées en fonction des données de la capillaroscopie faite au plus tôt dans le diagnostic et résumées dans le tableau 8.

Tableau 8. Caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques des patients SSc ayant une HTAP		
Sexe	F 22 (84,62%) / H 4 (15,38%)	
Age	67,36 (56,41 – 72,63)	
Délai depuis l'apparition du sd de Raynaud (années)	20 (11 – 31)	
Délai depuis le diagnostic (années)	7 (2 – 22)	
Délai depuis l'HTP (années)	1 (1 – 4)	
Type de SSc	Limitée	22 (84,62%)
	Diffuse	4 (15,38%)
Type d'anticorps	Anti-centromères	23 (88,46%)
	Anti Scl-70	1 (3,85%)
	Anti-TH-TO	1 (3,85%)
HTP : groupes	Groupe 1 : 100% (= HTAP) + Groupe 2 : 7,69% + Groupe 3 : 7,69%	
ATCD syndrome de Raynaud	1 (3,85%)	
Traitements en cours	Corticothérapie	1 (3,85%)
	Immunosuppresseurs	1 (3,85%)
	Vasodilatateurs	22 (84,62%)
	+ Ipde5	14 (53,85%)
	+ Anti-Rc de l'endothéline	17 (65,38%)
	+ Prostacycline	6 (23,08%)
Données cliniques	Télangiectasies	24 (92,31%)
	NYHA	3 (2 – 3)
	TM6 (%)	61 (50 – 72)
Données biologiques	Uricémie (mg/l)	60 (53 – 74)
	NT-proBNP (ng/mL)	471 (170 – 1989)
Données de la capillaroscopie	Normale ou <i>pattern</i> non spécifique	1 (3,85%)
	MAO de stade précoce	2 (7,69%)
	MAO de stade actif	15 (57,69%)
	MAO de stade tardif	8 (30,77%)
Données de l'ETT	Taille de l'OD (mm <sup>2</sup> )	21 (17 – 26)
	Valeur de la VmaxIT (m/s)	3,70 (3,24 – 4,13)
	Valeur de la PAPs (mmHg)	62 (48 – 85)
Données du cathétérisme cardiaque droit	Valeur de la PAPs (mmHg)	54 (44 – 70)
	Valeur de la PAPm (mmHg)	31 (26 – 41)
	Valeur de la PAPO (mmHg)	7,50 (5 – 9,50)
	Valeur des RVP (UW)	4,44 (3,49 – 8,84)
Décès	9 (34,62%)	

MAO : microangiopathie organique ; NYHA : New York Heart Association (dyspnée de grade I à IV) ; RGO : reflux gastro-œsophagiens ; HTP : hypertension pulmonaire ; VmaxIT : vitesse maximale du flux de l'insuffisance tricuspidale, PAPs : pressions artérielles pulmonaires systoliques ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; RVP : résistances vasculaires pulmonaires

Tableau 9. Comparaison des données cliniques, biologiques et paracliniques des patients SSc ayant une HTAP en fonction des données de la capillaroscopie.					
	Absence de MAO (n = 1)	MAO précoce (n = 2)	MAO active (n = 15)	MAO tardive (n = 8)	P-value
Décès	1 (100%)	1 (50%)	4 (26,67%)	3 (33,33%)	NA
Télangiectasies	1 (100%)	2 (100%)	13 (86,67%)	8 (100%)	NA
NYHA	2	3,50 (3 – 4)	2 (2 – 3)	3 (3 – 3,50)	NA
TM6 distance	62	58 (57 – 59)	71 (56,5 – 83)	55 (47 – 61)	NA
Valeur de l'uricémie	61	55 (19 – 91)	59 (49 – 74)	60 (56 – 89)	NA
Valeur des NT-proBNP	897	4571 (1728 – 6813)	254 (119 – 919)	941 (311 – 2317)	NA
Données de l'échographie cardiaque					
Valeur de l'OD (mm2)	15	25,50 (25 – 26)	18 (14 – 27)	21 (21 – 23)	NA
Valeur de la VmaxIT (m/s)	/	4,45 (4 – 4,90)	3,51 (3,03 – 3,76)	4 (3,47 – 4,50)	NA
Valeur de la PAPs mmHg)	56	96 (85 – 107)	54,50 (46 – 63,50)	78 (60 – 85,50)	NA
Données du cathétérisme cardiaque droit					
Valeur de la PAPs (mmHg)	54	114	48 (38 – 58)	68 (44 – 91)	NA
Valeur de la PAPm (mmHg)	19	73	27 (26 – 36)	36 (28 – 55)	NA
Valeur de la PAPO (mmHg)	10	8	9 (6 – 13)	7 (4 – 7)	NA
Valeur de la RVP (UW)	/	15,80	3,73 (3,30 – 4,58)	6,77 (4,30 – 10,50)	NA

NA : non applicable. MAO : microangiopathie organique ; NYHA : New York Heart Association (dyspnée de grade I à IV) ; HTP : hypertension pulmonaire ; VmaxIT : vitesse maximale du flux de l'insuffisance tricuspidale, PAPs : pressions artérielles pulmonaires systoliques ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; RVP : résistances vasculaires pulmonaires, Quartiles 25-75 entre parenthèse, % pourcentage

Du fait du faible effectif, il n'était pas possible de réaliser des analyses statistiques d'association concernant les caractéristiques cliniques, biologiques et paracliniques des patients SSc ayant une HTAP en fonction des stades de MAO (Tableau 9).

Sept patients avaient un diagnostic de SSc concomitant au diagnostic d'HTAP, ne nous permettant pas d'avoir une antériorité de capillaroscopie. Néanmoins, 9 (32%) patients avaient bénéficié d'une capillaroscopie au moins 2 ans avant le diagnostic d'HTP, toutes retrouvant un stade actif de MAO.

#### IV. DISCUSSION.

Dans notre étude, les principaux résultats sont les suivants :

- ❖ La MAO est d'autant plus évoluée qu'elle est associée de façon statistiquement significative à la présence d'une PID avec des valeurs spirométriques dégradées et un score de dyspnée NYHA, à une probabilité intermédiaire à élevée d'HTP à l'ETT, à des taux de NT-proBNP élevés, à une atteinte cutanée (score de Rodnan) et vasculaire périphérique plus active (UD).
- ❖ La MAO est d'autant plus évoluée qu'elle est associée de façon statistiquement significative à la sévérité de la maladie et à la mortalité globale.
- ❖ L'analyse multivariée complémentaire a confirmé la majoration de risque de la dégradation de ces paramètres en cas de MAO de stade tardif.
- ❖ La MAO est d'autant plus sévère, et notamment tardive qu'il existe une aggravation de la CVF aux EFR à 2 ans.

De façon globale, nos résultats sont semblables à ceux de la base de données EULAR sur les essais et la recherche sur la sclérodermie (EUSTAR) en 2013, correspondant à la cohorte la plus conséquente, avec 1870 patients. Une association statistiquement significative entre les stades de MAO à la capillaroscopie et le sous-type de SSc, la présence d'UD, la PID, l'HTP (sans connaître la façon dont le diagnostic a été posé, par ETT ou KTD), la positivité des anticorps anti Scl-70 et l'activité de la maladie est décrite (61). De plus, la revue de la littérature de Paxton *et al.* retrouve une association statistiquement significative entre les anomalies de la capillaroscopie (notamment la perte de densité capillaire) et la sévérité de la maladie (77). Ainsi, cette atteinte microvasculaire cutanée est un reflet indirect de

l'atteinte des petits vaisseaux des organes internes ; de façon similaire au nombre de télangiectasies (78).

- **Association entre les stades de MAO & le sous-type de SSc.**

Notre étude a retrouvé une association statistiquement significative entre le sous-type de SSc et les données de capillaroscopie, avec plus de stades précoces et actifs au sein des SSc limitées et plus de stade tardif au sein des SSc diffuses ce qui est en accord avec les données de la littérature (65). Dans l'étude de Cutolo *et al.*, les patients présentant des MAO précoces ou actives présentaient de façon statistiquement significative plus fréquemment une SSc limitée (74%, 66% et 43 % des patients présentant respectivement une MAO précoce, active et tardive étaient atteints de SSc limitée) contrairement aux patients présentant des MAO tardives et qui étaient plus souvent touchés par une forme diffuse (36).

- **Association entre les stades de MAO & le type d'anticorps.**

Les données de la littérature concernant une association statistique entre le type d'anticorps et le stade de MAO sont hétérogènes, mais tendent plus vers une association significative entre la présence d'anticorps anti Scl-70 et l'évolutivité de la capillaroscopie, notamment le stade tardif (36,66,79) ; bien que Caramaschi *et al.* n'ait pas retrouvé cette association (65). Cette association significative se traduit également par le score de délétion vasculaire qui est significativement plus élevé chez les patients ayant des anticorps anti Scl-70 (74).

Les résultats sont d'autant plus contradictoires pour les anticorps anti-centromères, où certaines études, de façon identique à nos résultats ne retrouvent pas de différence statistiquement significative entre les stades de MAO et la présence d'anticorps anti-centromères. De façon intéressante, il est rapporté dans la littérature une corrélation statistiquement significative entre la présence d'anticorps anti-centromères et la durée allongée du délai depuis le début du phénomène de Raynaud, comme de la SSc elle-même, laissant supposer que la présence d'anticorps anti-centromères pourrait retarder l'évolution vers une MAO de stade tardif (36). A l'inverse, l'étude de Niklas *et al.*, concernant les SSc et connectivites mixtes a rapporté une association statistiquement significative entre la présence d'anticorps anti-centromères et la présence de capillaires ramifiés ( $p = 0,012$ ) (71), observation concordant avec Herrick *et al.* retrouvant une diminution de la densité capillaire en cas d'anticorps anti-centromères, tous deux caractéristiques de la phase tardive (80).

- **Association entre les stades de MAO & les durées depuis l'apparition du syndrome de Raynaud et du diagnostic de la SSc.**

Notre étude a retrouvé une association statistiquement significative entre l'âge des patients et la présence d'une MAO de stade tardif. Dans la littérature, il est rapporté que le stade tardif des MAO est lié à l'âge des patients et à la durée de la maladie (11,36) ; bien que cela n'ait pas été démontré dans toutes les études (65).

Pour modèle, l'étude de Cutolo *et al.* évaluant la capillaroscopie au diagnostic de 241 patients SSc qui retrouve des durées depuis l'apparition d'un syndrome de Raynaud et depuis le début de la maladie (premiers symptômes) plus longues chez les patients ayant une MAO de stade tardif que ceux ayant une MAO de stade précoce ou actif ( $p$

< 0,001 et  $p < 0,0001$  respectivement) : durée moyenne depuis le début du syndrome de Raynaud de  $11 \pm 12$ ,  $12 \pm 10$  et  $18 \pm 12$  ans pour les MAO précoce, active et tardive respectivement ( $p < 0,001$ ) et durée moyenne depuis le début de la maladie de  $2 \pm 4$ ,  $5 \pm 5$  et  $10 \pm 8$  ans pour les MAO précoce, active et tardive respectivement ( $p < 0,001$ ).

- **Association entre les stades de MAO & l'évaluation de l'activité et la sévérité de la maladie.**

Le score de sévérité de Medsger est utilisé comme échelle d'évaluation de l'activité globale de la maladie (81). Notre étude a retrouvé de façon statistiquement significative une association entre le score de Medsger élevé et la présence d'une MAO de stade tardif.

Une corrélation similaire a été retrouvée par Sambataro *et al.* sur 107 patients SSc ; à partir de données capillaroscopiques telles que le nombre de microhémorragies, de microthromboses et l'évaluation de la densité capillaire (après exclusion des patients ayant des facteurs influençant les données de capillaroscopie tels qu'une grossesse, un diabète, un tabagisme actif, une onychophagie, la présence d'antiphospholipides et la prise de bêtabloquants). L'activité globale a été évaluée avec l'indice d'activité ESSG (European Scleroderma Study Group). Ainsi, les scores NEMO (nombre de microhémorragies) et GC (nombre de capillaires géants) étaient positivement corrélés avec l'indice d'activité ESSG ; et le score Cs (densité capillaire = nombre de capillaires total par champ) négativement corrélé. Un score modifié de MHE/MT (microhémorragies/microthromboses) et de GC (capillaires géants) a permis de classer les patients actifs (indice ESSG  $\geq 3$  témoignant d'une activité de la maladie,

avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 84%). Ainsi, le score NEMO, tout comme le score modifié mNEMO, incluant la présence de microhémorragies/microthromboses, ainsi que de mégacapillaires peut être un outil intéressant pour prédire l'activité de la maladie (75,82).

Arana-Ruiz *et al.* ont étudié la sévérité globale de la maladie à travers le score de Medsger, en fonction cette fois-ci des stades de la capillaroscopie étudié avec un dermatoscope. Cette étude monocentrique évaluant 39 patients a divisé les patients en 3 groupes en fonction de la sévérité établie par le score de Medsger : un score bas s'observait dans les formes limitées contrairement à un score élevé qui s'observait dans les formes diffuses. De façon statistiquement significative, les patients présentant des capillaroscopies normales ou une MAO de stade précoce avaient un score composite médian de 4 (IQR 3-5) contrairement aux patients ayant des MAO actives ou tardives qui avaient alors un score composite médian de 7 (IQR 4-8) avec une corrélation statistique modérée entre l'échelle graduée des stades de MAO et le score de Medsger (coefficient rho de corrélation des rangs de Spearman de 0,45 (IC 95% : 0,15-0,67)) (83). Cette corrélation est d'autant plus intéressante que le score de Medsger prédit une survie plus courte, notamment dans les cinq premières années de la maladie (84). La principale limite de cette étude reste l'utilisation d'un dermatoscope qui ne correspond pas à l'outil de référence.

- **Association entre les stades de MAO & l'atteinte cutanéovasculaire (score de Rodnan, UD, télangiectasies).**

Concernant l'atteinte cutanéovasculaire, il était retrouvé une association statistiquement significative entre l'atteinte cutanéovasculaire évaluée par le score de Rodnan, la présence d'UD et la présence d'une MAO de stade tardif ; données en adéquation avec la littérature (65,66,71,74). Ainsi, Caramaschi *et al.* ont évalué l'association du stade de MAO à un ensemble de données démographiques, cliniques et paracliniques à partir de 103 patients retrouvant une association statistiquement significative entre le stade de MAO et l'atteinte cutanée évaluée par le score de Rodnan, qui augmente progressivement du stade précoce à tardif ainsi qu'avec la présence d'UD ( $p < 0,001$ ) (65). Ces rapports vont dans le sens de l'équipe de Cutolo *et al.* qui retrouve un nombre moyen réduit de capillaires par millimètres comme facteur de risque de survenue d'UD à 6 mois à travers une étude multicentrique et prospective (49). La valeur prédictive des données de la capillaroscopie dans l'apparition de nouveaux UD est également rapportée par Sebastiani *et al.* chez 120 patients avec le score CSURI (index capillaire de risque d'ulcères cutanés), score élaboré à partir d'une formule prenant en compte le nombre de capillaires, le nombre de mégacapillaires et le diamètre maximal de mégacapillaires, particulièrement intéressant pour prédire sur une durée courte de 3 à 6 mois la survenue d'UD (27,50). De même, au-delà d'évaluer l'activité de la maladie, le score NEMO décrit ci-dessus semble également lié au développement ultérieur d'UD sur un suivi de 24 mois (75,85).

Notre étude n'a pas retrouvé d'association entre la présence de télangiectasies et les données de la capillaroscopie, sous réserve d'un manque de données concernant le nombre de télangiectasies. L'étude de Pizzorni *et al.* sur 33 patients SSc retrouve une association statistiquement significative entre le nombre total de télangiectasies et la présence d'une MAO de stade tardif (86).



- **Association entre les stades de MAO & la présence d'une atteinte pulmonaire interstitielle.**

Dans notre étude, les patients ayant une MAO de stade tardif avaient de façon statistiquement significative plus de PID (51,61%) en comparaison aux stades précoce et actif (36,49% et 32,50% respectivement). De plus, les valeurs de CPT, CVF et DLCO étaient statistiquement significativement plus basses pour les patients ayant une MAO de stade tardif en comparaison aux autres stades de MAO. Le retentissement clinique caractérisé par la dyspnée NYHA était également plus symptomatique dans les stades tardifs ; donnée à notre connaissance non décrite dans la littérature.

L'étude rétrospective de Niklas *et al.* sur 80 patients (61 SSc, 19 connectivites mixtes) rapporte une association significative entre la perte de densité capillaire et la présence de PID (71). De façon cohérente avec ces résultats, Corrado *et al.* ont constaté une perte de densité capillaire plus prononcée chez les patients ayant une PID-SSc comparativement à des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique et de maladie pulmonaire obstructive chronique (87). Bredemeier *et al.* montrent que la sévérité des anomalies de la capillaroscopie est associée à l'activité de la maladie pulmonaire, en particulier lorsque la durée de la maladie est relativement courte (88). Castellvi *et al.* a rapporté également une association statistiquement significative entre la perte de densité capillaire et la diminution de la CVF et de la DLCO (72) non retrouvée entre le ratio CVF/DLCO et la densité capillaire, suggérant une composante plutôt interstitielle de l'atteinte pulmonaire (72,73,89). Ces données sont cohérentes avec nos résultats, car la perte de densité capillaire est caractéristique du stade tardif. Van Leeuwen *et al* retrouve aussi une corrélation entre une MAO très sévère et la

présence d'une PID définie par la combinaison du scanner thoracique et d'une CVF < 70%, avec un OR en multivarié à 3,41 (IC95% 1,11 – 10,61) (66). Dans la cohorte italienne de Caramaschi *et al.*, les patients ayant une MAO tardive ont un risque accru d'atteinte pulmonaire modérée à sévère avec un OR à 4,41 (IC 95%, 1,63-11,93) (65).

D'autres études, comme celle de Sato *et al.* n'ont pas mis en évidence d'association entre le nombre de boucles capillaires/mm, le nombre de mégacapillaires et capillaires élargis ou le score avasculaire et la présence ou non d'une PID. Les données EFR n'avaient pas été étudiées et il ne s'agissait pas des stades de MAO mais de données isolées de capillaroscopie (74).

Notre étude retrouvait chez les patients ayant une PID un déclin de la CVF d'autant plus important que le stade de MAO 2 ans auparavant était évolué, et notamment tardif. Il s'agit à notre connaissance de la première étude évaluant le rôle potentiel pronostic de la capillaroscopie sur le déclin de la CVF chez des patients ayant une PID ; et notamment ceux n'étant pas traités par immunosuppresseurs.

- **Association entre les stades de MAO & la présence d'une HTP (tout groupe confondu).**

L'HTP est une complication sévère de la SSc, survenant dans 8 à 12% des cas et représentant approximativement 15% des décès de patients SSc (54,90). Tout l'enjeu du diagnostic positif de l'HTP réside dans le caractère initialement asymptomatique, avec des symptômes secondairement peu spécifiques, tels que la dyspnée ou l'asthénie (54,90). Il est donc majeur de réaliser un dépistage précoce par une évaluation systématique des patients-SSc asymptomatiques afin de diagnostiquer une

HTP à un stade précoce, et ainsi leur assurer un meilleur pronostic (91). Le score DETECT est un outil d'orientation pour poser l'indication du KTD.

Dans notre étude, nous ne retrouvons pas d'association statistique entre la présence d'une HTP prouvée au KTD et le stade de MAO. Néanmoins, pour un dépistage positif à l'ETT, en faveur d'une probabilité intermédiaire ou élevée (correspondant soit à une PAPs > 31 mmHg, soit à un VmaxIT > 2,8 m/s soit à une conclusion du cardiologue en faveur), il était retrouvé une association statistiquement significative avec une MAO de stade tardif : 30,39% de stade tardif au sein des patients ayant un dépistage positif, alors que seulement 13,37% des patients ayant un dépistage négatif ont un stade précoce ( $p = 0,0026$ ). De façon individualisée, les données quantitatives de valeurs de PAPs et VmaxIT étaient également statistiquement significatives, avec des valeurs d'autant plus élevées que le stade de MAO était évolué. Niklas *et al.* n'a pas retrouvé cette association entre stade de MAO et l'élévation de la PAPs à l'ETT (71).

La majorité des auteurs montre une prévalence de l'HTP plus élevée dans les stades tardifs, notamment en cas de zones avasculaires (67,77,91–93), dont la plus récente datant de 2023 par De Angelis *et al* qui relate une fréquence plus élevée de stade tardif ( $p < 0,01$ ), une densité capillaire plus faible ( $p < 0,01$ ) et des zones avasculaires plus importantes ( $p < 0,01$ ) (67). Castellvi *et al.* rapporte une angiogénèse statistiquement plus présente en cas d'HTP suspectée à l'ETT (PAPs > 40 mmHg) (72). Ricciera *et al.* ont comparé 24 patients (12 ayant une HTP suspectée à l'ETT et prouvée au KTD, avec une PAPm > 25 mmHg et 12 n'ayant pas d'HTP) et a retrouvé un score de zone avasculaire > 1 plus fréquent chez les patients SSc-HTP (92%) en comparaison aux patients SSc-sans HTP (42%) de façon significative. Cette différence significative est également retrouvée entre les 2 groupes pour les MAO plus sévères

(active et tardive) (93). De même, Corrado *et al.* rapportent une MAO sévère (active et tardive) plus présente de façon statistiquement significative chez les patients SSc ayant une HTP (prouvée au KTD) en comparaison aux patients sans HTP ; avec une densité capillaire significativement plus faible, une dimension des capillaires plus élevée et une néoangiogénèse plus élevée (87). Van Leeuwen *et al* retrouve aussi une corrélation entre une MAO très sévère et une HTP (prouvée au KTD) (66). Nos données concernant l'HTAP retrouvaient pour 9 patients ayant eu une capillaroscopie au moins 2 ans avant le diagnostic d'HTP uniquement une MAO active. Bien que nos effectifs soient faibles, ces données semblent supposer qu'une MAO sévère, soit active soit tardive est plus fréquente au diagnostic d'HTP, et pourrait même être un élément potentiellement prédictif d'évolution vers une HTP. Les deux études longitudinales de Sulli *et al.* et Avouac *et al.* confirment que la perte progressive de capillaire au fil du temps est en corrélation avec l'incidence de l'HTP dans la SSc (23,94,95). Voilliot *et al.* ont ainsi intégré un stade tardif de MAO à la capillaroscopie comme un facteur prédictif de risque de développer une HTP (57).

Ces données sont d'autant plus pertinentes qu'il était retrouvé dans notre étude une association statistiquement significative entre la valeur des NT-proBNP et le stade de MAO, association non décrite à notre connaissance dans la littérature. Il s'agit d'un marqueur de stress de la paroi myocardique, élevé en cas d'HTP. Les taux sériques élevés de NT-proBNP et une DLCO basse sont des facteurs prédictifs indépendants de la survenue d'une HTP. De plus, le NT-proBNP est un facteur prédictif indépendant de la mortalité à 3 ans chez les patients atteints de SSc (57).

Parmi les autres données biologiques, l'étude DETECT a montré que des taux élevés d'urate sérique étaient prédictifs d'HTP. L'urate étant le produit final de la

dégradation des purines, des taux élevés reflètent une altération du métabolisme oxydatif, conséquence de l'ischémie tissulaire (56,57). Néanmoins, notre étude n'avait pas retrouvé d'association statistique significative entre un taux élevé d'acide urique et les stades de MAO.

Enfin, l'HTP étant présente seulement dans 8 à 12% des cas, nous étions limités par un manque de puissance pour évaluer précisément les paramètres au sein de la population ayant une HTAP. Des études prospectives sur du long terme seraient nécessaires afin d'évaluer sur un effectif plus important le caractère prédictif du stade de MAO chez des patients développant une HTP.

- **Association entre stades de MAO & son rôle prédictif dans l'apparition d'une complication clinique ou du décès.**

La première étude pilote menée par Vanessa Smith et son équipe en 2012 s'est intéressée à la capillaroscopie comme biomarqueur d'une éventuellement complication clinique. 66 patients sont évalués à partir du score de sévérité de Medsger intégrant 9 atteintes d'organes (atteinte générale, vasculaire périphérique, cutanée, articulaire, musculaire, gastrointestinale, pulmonaire, cardiaque et rénale) calculé à 18-24 mois de la capillaroscopie. Il est retrouvé une association statistiquement significative entre les stades de MAO et les futures atteintes vasculaires périphériques et pulmonaires sévères. L'absence d'association avec les autres atteintes sévères d'organe peut s'expliquer par un effectif faible d'atteinte sévère rapportée, justifiant de l'intérêt d'études plus larges (68).

Dans les suites de cette étude, 2 cohortes indépendantes belge et italienne prospectives, avec un total de 140 patients ont retrouvé 45% et 39% des patients ayant

développé une nouvelle atteinte grave d'organe dans les cohortes belge et italienne respectivement. La prévalence de ces nouvelles atteintes est d'autant plus élevée que la MAO est sévère : elle est évaluée à travers des OR ajusté sur la durée de la maladie, le sous-type de SSc, les traitements vasodilatateurs. Ainsi, le risque de développer une nouvelle atteinte sévère d'organes (parmi les 9 atteintes d'organes du score de Medsger) est à 2,99, 8,93 et 26,69 ( $p = 0,007$ ) pour les stades précoce, actif et tardif de MAO respectivement dans la cohorte belge et à 1,88, 3,54 et 6,66 ( $p = 0,05$ ) pour les formes précoce, active et tardive respectivement dans la cohorte italienne. L'atteinte vasculaire périphérique (UD, troubles trophiques) survenant chez 14% des patients est la seule atteinte d'organe indépendamment corrélée de façon statistique aux stades de MAO, en combinant les 2 cohortes : après ajustement, le risque de développer une atteinte vasculaire périphérique est à 2,96, 8,78 et 26,01 ( $p = 0,002$ ) pour les stades précoce, actif et tardif respectivement dans les 2 cohortes réunies par rapport à la capillaroscopie normale ou avec anomalies aspécifiques. (69).

De même, la densité capillaire est un facteur prédictif fiable pour identifier les patients qui développeront des UD à 6 mois (49).

L'association retrouvée dans notre étude entre stade tardif de MAO et le risque de décès est semblable à ce qui est rapporté dans la littérature. En effet, plusieurs études ont également décrit la capillaroscopie comme marqueur prédictif de mortalité (96–98). Dans l'étude rétrospective de Kayser *et al.* évaluant 205 patients SSc, le score avasculaire au stéréomicroscope était associé de façon significative avec le risque de décès, avec en analyse multivariée un hazard ratio à 2,265 (IC 95%, 1,02-11,77,  $p = 0,04$ ) pour un score de zone avasculaire  $> 1,5$ . Ces données sont à mettre en parallèle avec nos données, la raréfaction capillaire étant la principale caractéristique du stade

tardif que nous rapportons (96). L'utilisation de score, tel que décrit par leur équipe donne une information quantitative précise, qui a pour principale limite d'être peu utilisable en pratique clinique. Il s'agit d'un score élaboré par Lee et al en 1983 évaluant plusieurs connectivités, dont 58 patients SSc (99). Les mêmes résultats sur la perte de densité capillaire en lien avec la mortalité ont été retrouvés dans l'analyse univariée de Scussel-Lonzetti *et al.* à travers une cohorte de 309 patients (97). Aucune de ces 2 études n'a retrouvé de lien entre capillaires dilatés et géants et risque de mortalité (96,97). En parallèle, l'équipe de Simeón *et al.* a retrouvé qu'une MAO de stade actif évaluée par un stéréomicroscope était statistiquement associée à une survie réduite en analyse univariée (98).

De plus, une étude multicentrique récente de Vanhaecke *et al* en 2022 a évalué l'association entre les données de la capillaroscopie et l'apparition d'une future atteinte d'organe ou une progression d'une atteinte d'organe déjà présente. Le suivi est réalisé sur 24 mois chez 334 patients SSc, à travers une collaboration des groupes EUSTAR et EULAR (70). En analyse multivariée ajustée sur le sexe et les médicaments immunomodulateurs, la présence d'une MAO sévère (active ou tardive) est associée de façon statistiquement significative au développement d'une nouvelle atteinte grave d'organe et/ou à une progression au cours du suivi dans, avec un OR à 2,14 (IC 95% 1,33-3,48,  $p = 0,002$ ). Elle est également associée de façon statistiquement significative à la progression cutanée, définie par un score de Rodnan modifié  $\geq 25\%$  et  $\geq 5$  points ou présence d'une nouvelle sclérodactylie. De plus, il y a une association entre la présence de microhémorragies et une incidence plus faible d'HTP ; et entre une densité capillaire normale et une incidence plus faible d'atteinte pulmonaire et

vasculaire périphérique. Ces résultats concordent avec notre étude à l'intérêt de la capillaroscopie comme biomarqueur prometteur dans la SSc (70).

**Notre étude présente plusieurs limites :**

(1) Il s'agit d'un recueil rétrospectif avec les biais associés et monocentrique ne permettant pas de conclure à la problématique du recours à la capillaroscopie pour prédire la survenue de complications par atteinte d'organes au cours de la SSc. Des études prospectives longitudinales, de survie pourraient ainsi permettre de répondre à cette problématique.

(2) Il existe un caractère opérateur-dépendant de la capillaroscopie, avec une part de subjectivité. L'étude de fiabilité du groupe EULAR en atteste, avec certaines évaluations de la morphologie qui restent incohérentes entre experts malgré la simplification de définition, notamment l'évaluation de la morphologie des capillaires (18). Le modèle de l'intelligence artificielle pourrait être un outil pour faciliter la lecture précoce et rapide et limiter les variabilités interindividuelles (100).

(3) Les données de la capillaroscopie correspondaient aux stades de MAO, ce qui pouvait manquer de précision. Nous n'avions en effet pas à disposition de données semi-quantitatives, comme le nombre de mégacapillaires et d'hémorragie, la densité capillaire (avec le nombre de capillaires/mm) et les anomalies morphologiques qui pourraient être utilisées de façon évolutive au sein même d'un stade de MAO pour voir si les lésions microvasculaires sont évolutives.

(4) Il existait un manque de puissance pour l'étude de l'association entre stades de MAO et HTAP.

(5) Il aurait été intéressant d'intégrer le score DETECT à l'analyse.



(6) L'utilisation du ratio CVF/DLCO pour différencier le rôle de la DLCO dans la composante interstitielle et vasculaire aurait pu être pertinente.

**Plusieurs points forts sont cependant à noter :**

(1) Nous avons un nombre élevé de patients dont une proportion importante bien phénotypée avec des données clinico-biologiques et paracliniques disponibles.

(2) Il s'agit d'une évaluation exhaustive des atteintes d'organes, de la sévérité et de la mortalité globale de la SSc.

(3) La capillaroscopie a comme avantage non négligeable d'être un examen simple, non invasif et non coûteux. Nous avons utilisé l'examen de référence, correspondant au vidéocapillaroscope, selon les règles standards.

(4) Il s'agit d'une des premières études évaluant la valeur prédictive de la capillaroscopie dans la survenue et/ou la dégradation d'une PID avec un suivi de 2 ans.

(5) Notre étude s'est intéressée aux stades de MAO définis par la classification de Cutolo, à l'inverse d'un certain nombre d'études utilisant des anomalies individuelles de la capillaroscopie par des scores ou des décomptes d'anomalies comme la densité capillaire et la présence de mégacapillaires (71–75,96). Par exemple, le score modifié mNEMO, incluant la présence de microhémorragies/microthromboses, ainsi que de mégacapillaires est très pertinent pour avoir une évaluation globale de l'activité de la maladie à travers la capillaroscopie, bien qu'il semble peu reproductible (75). De même, bien que la fiabilité inter)individuelle soit bonne, le score CSURI pour prédire la survenue d'UD nécessite une formule et des données quantitatives précises (27). Un autre score recueillant la perte de densité capillaire, sous la forme d'une échelle semi quantitative a été élaboré pour prédire la survenue d'UD multipliant les scores

(101). Depuis la simplification de la classification de Cutolo à travers l'algorithme, ces dernières semblent moins utilisables en pratique courante à l'inverse de la classification utilisée dans notre étude (20).

(6) Nous avons intégré dans notre analyse des patients n'ayant pas de MAO (donc soit normal, soit avec un *pattern* non spécifique) ce qui n'est pas le cas d'un certain nombre d'études. Notre étude retrouve 24 patients (7,5%) sans MAO spécifique, autrement dit soit une capillaroscopie normale soit un *pattern* non spécifique. Dans l'étude de Ghizzoni *et al*, les corrélations entre les caractéristiques de la capillaroscopie et les manifestations démographiques, cliniques, paracliniques et sérologiques au cours du suivi sont faites en comparant une capillaroscopie avec un *pattern* SSc (sans distinguer les stades précoce, actif et tardif) versus une capillaroscopie normale ou avec un *pattern* non spécifique (26). Une association statistiquement significative est notamment retrouvée entre un *pattern* SSc à la capillaroscopie et les UD, l'atteinte pulmonaire interstitielle au scanner thoracique et la  $DLCO < 75\%$  aux EFR (26). De même, l'étude de Fichel *et al*. a décrit une association statistiquement significative entre une capillaroscopie normale ou avec *pattern* aspécifique et une sévérité moindre de l'atteinte cutanée (sclérodactylie, télangiectasies), de l'atteinte pulmonaire (aggravation de l'atteinte pulmonaire soit au scanner thoracique soit aux EFR) et de la  $DLCO$  (64). L'étude d'Ingegnoli *et al*. retrouve également une association entre un *pattern* SSc à la capillaroscopie et la présence d'un phénomène de Raynaud, la présence d'ulcères digitaux et l'activité de la maladie. Néanmoins, il n'y a pas de différence pour la PID et l'HTP (61). Dans notre étude, nous avons intégré la capillaroscopie normale ou avec un *pattern* non spécifique ; mais en le comparant aux stades précoce, actif et tardif et non à la présence d'un *pattern* SSc seulement. De façon intéressante, pour les 24 patients

concernés par des résultats de capillaroscopies normales ou un *pattern* non spécifique, le taux de décès toutes causes, la présence d'une PID, la valeur des NT-proBNP, la valeur de la DLCO, la taille d'OD et la PAPs étaient proches de ceux des patients présentant une MAO de stade actif ou tardif. Des études de cohorte complémentaires sur de plus grands effectifs seraient nécessaires pour confirmer ces données.

(7) A partir des premiers résultats comparant les données de la capillaroscopie à travers 4 groupes (absence de MAO, MAO de stade précoce, actif et tardif), nous avons pu compléter par des OR ciblant préférentiellement le stade tardif, et en ajustant sur des facteurs de confusion potentiels, nous permettant de confirmer les associations statistiques.

## **V. CONCLUSION.**

La capillaroscopie du pli de l'ongle est un outil simple, peu coûteux et peu invasif qui au-delà de son rôle diagnostique a également un rôle intéressant dans le suivi. Notre étude retrouve une association statistique des stades de MAO notamment tardif avec le score de sévérité, la survie globale des patients et les atteintes cliniques d'organe à risque telles que la PID et ses données spirométriques et l'HTP et ses données échocardiographiques et biologiques (taux de NT-proBNP). La MAO est d'autant plus sévère, et notamment tardive qu'il existe une aggravation de la CVF aux EFR à 2 ans. Des études prospectives restent nécessaires pour évaluer le caractère pronostique et prédictif des stades de MAO.

## VI. BIBLIOGRAPHIE.

1. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum.* nov 2003;48(11):3023-30.
2. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Olivieri M, Pizzorni C. The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* déc 2007;21(6):1093-108.
3. LeRoy EC, Medsger TA. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10(5):485-8.
4. Lombard WP. THE BLOOD PRESSURE IN THE ARTERIOLES, CAPILLARIES, AND SMALL VEINS OF THE HUMAN SKIN. *American Journal of Physiology-Legacy Content* [Internet]. 1 janv 1912 [cité 20 juin 2023]; Disponible sur: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajplegacy.1912.29.3.335>
5. Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, De Angelis R, Denton CP, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* mars 2020;19(3):102458.
6. Maricq HR. Wide-field capillary microscopy. *Arthritis Rheum.* sept 1981;24(9):1159-65.
7. Maricq HR. Comparison of quantitative and semiquantitative estimates of nailfold capillary abnormalities in scleroderma spectrum disorders. *Microvasc Res.* sept 1986;32(2):271-6.
8. Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by « wide-field » microscopy. *Arthritis Rheum.* 1973;16(5):619-28.
9. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, Medsger TA, Rodnan GP, Sharp GC, et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum.* févr 1980;23(2):183-9.
10. Maricq HR, Downey JA, LeRoy EC. Standstill of nailfold capillary blood flow during cooling in scleroderma and Raynaud's syndrome. *Blood Vessels.* 1976;13(6):338-49.
11. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* janv 2000;27(1):155-60.
12. Ranft J, Lammersen T, Heidrich H. In vivo capillary microscopy findings and ophthalmoscopy findings in scleroderma. *Arthritis Rheum.* oct 1987;30(10):1173-5.
13. Anders HJ, Sigl T, Schattenkirchner M. Differentiation between primary and secondary Raynaud's phenomenon: a prospective study comparing nailfold capillaroscopy using an ophthalmoscope or stereomicroscope. *Ann Rheum Dis.* avr 2001;60(4):407-9.
14. Baron M, Bell M, Bookman A, Buchignani M, Dunne J, Hudson M, et al. Office capillaroscopy in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* août 2007;26(8):1268-74.
15. Dogan S, Akdogan A, Atakan N. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: is there any difference between videocapillaroscopy and dermatoscopy? *Skin Res Technol.* nov 2013;19(4):446-9.
16. Hughes M, Moore T, O'Leary N, Tracey A, Ennis H, Dinsdale G, et al. A study comparing videocapillaroscopy and dermoscopy in the assessment of nailfold capillaries in patients with systemic sclerosis-spectrum disorders. *Rheumatology (Oxford).* août 2015;54(8):1435-42.
17. Blockmans D, Beyens G, Verhaeghe R. Predictive value of nailfold capillaroscopy in the diagnosis of connective tissue diseases. *Clin Rheumatol.* mars 1996;15(2):148-53.
18. Smith V, Beeckman S, Herrick AL, Decuman S, Deschepper E, De Keyser F, et al. An EULAR study group pilot study on reliability of simple capillaroscopic definitions to describe capillary morphology in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* mai 2016;55(5):883-90.
19. Cutolo M, Melsens K, Herrick AL, Foeldvari I, Deschepper E, De Keyser F, et al.

Reliability of simple capillaroscopic definitions in describing capillary morphology in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 1 avr 2018;57(4):757-9.

20. Smith V, Vanhaecke A, Herrick AL, Distler O, Guerra MG, Denton CP, et al. Fast track algorithm: How to differentiate a « scleroderma pattern » from a « non-scleroderma pattern ». *Autoimmun Rev*. nov 2019;18(11):102394.

21. Smith V, Ickinger C, Hysa E, Snow M, Frech T, Sulli A, et al. Nailfold capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 5 juill 2023;101849.

22. Smith V, Pizzorni C, De Keyser F, Decuman S, Van Praet JT, Deschepper E, et al. Reliability of the qualitative and semiquantitative nailfold videocapillaroscopy assessment in a systemic sclerosis cohort: a two-centre study. *Ann Rheum Dis*. juin 2010;69(6):1092-6.

23. Sulli A, Pizzorni C, Smith V, Zampogna G, Ravera F, Cutolo M. Timing of transition between capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. mars 2012;64(3):821-5.

24. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. déc 2008;58(12):3902-12.

25. Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C, Cutolo M. Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 21 janv 2008;67(6):885-7.

26. Ghizzoni C, Sebastiani M, Manfredi A, Campomori F, Colaci M, Giuggioli D, et al. Prevalence and evolution of scleroderma pattern at nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis patients: Clinical and prognostic implications. *Microvasc Res*. mai 2015;99:92-5.

27. Sebastiani M, Manfredi A, Vukatana G, Moscatelli S, Riato L, Bocci M, et al. Predictive role of capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis: a multicentre validation study. *Ann Rheum Dis*. janv 2012;71(1):67-70.

28. Boulon C, Devos S, Mangin M, Decamps-Le Chevoir J, Senet P, Lazareth I, et al. Reproducibility of capillaroscopic classifications of systemic sclerosis: results from the SCLEROCAP study. *Rheumatology (Oxford)*. 1 oct 2017;56(10):1713-20.

29. Interreader reliability in assessment of nailfold capillary abnormalities by beginners: pilot study of an intensive videocapillaroscopy training program - PubMed [Internet]. [cité 20 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/22467924/>

30. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. nov 2013;72(11):1747-55.

31. Hachulla E, Agard C, Allanore Y, Avouac J, Belot A, Berezne A, et al. Protocole National de Diagnostic et de Soins sur la Sclérodémie Systémique. 2017;

32. Del Papa N, Colombo G, Fracchiolla N, Moronetti LM, Ingegnoli F, Maglione W, et al. Circulating endothelial cells as a marker of ongoing vascular disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. avr 2004;50(4):1296-304.

33. Kahaleh B. The microvascular endothelium in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. oct 2008;47 Suppl 5:v14-15.

34. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 7 mai 2009;360(19):1989-2003.

35. Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol*. 1983;1(3):195-205.

36. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burrioni A, Craviotto C, Basso M, et al. Nailfold

videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology* (Oxford). juin 2004;43(6):719-26.

37. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis.* juin 2007;66(6):754-63.

38. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* nov 2017;76(11):1897-905.

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

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

41. Lonzetti LS, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Goulet JR, Rich E, et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum.* mars 2001;44(3):735-6.

42. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* avr 2011;40(2):78-83.

43. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* juill 2001;28(7):1573-6.

44. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* févr 1988;15(2):202-5.

45. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum.* févr 2000;43(2):444-51.

46. Hudson M, Taillefer S, Steele R, Dunne J, Johnson SR, Jones N, et al. Improving the sensitivity of the American College of Rheumatology classification criteria for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(5):754-7.

47. Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis.* mars 2011;70(3):476-81.

48. Hachulla E, Clerson P, Launay D, Lambert M, Morell-Dubois S, Queyrel V, et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol.* déc 2007;34(12):2423-30.

49. Cutolo M, Herrick AL, Distler O, Becker MO, Beltran E, Carpentier P, et al. Nailfold Videocapillaroscopic Features and Other Clinical Risk Factors for Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: A Multicenter, Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* oct 2016;68(10):2527-39.

50. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, D'amico R, Malagoli V, Giuggioli D, et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum.* 15 mai 2009;61(5):688-94.

51. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med.* mars 2020;8(3):304-20.

52. Lescoat A, Jouneau S, Uzunhan Y, Jégo P, Cottin V, Hachulla E. [Systemic sclerosis-related interstitial lung disease: Diagnostic and therapeutic strategy in the light of recent clinical trials]. *Rev Med Interne.* juin 2022;43(6):365-74.

53. Khanna D, Mittoo S, Aggarwal R, Proudman SM, Dalbeth N, Matteson E, et al.

Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Diseases—Report from OMERACT CTD-ILD Working Group. *J Rheumatol.* nov 2015;42(11):2168-71.

54. Lechartier B, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Presse Med.* avr 2021;50(1):104062.

55. Hachulla E, Launay D, Mouthon L, Sitbon O, Berezne A, Guillevin L, et al. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest.* nov 2009;136(5):1211-9.

56. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis.* juill 2014;73(7):1340-9.

57. Voilliot D, Magne J, Dulgheru R, Kou S, Henri C, Caballero L, et al. Prediction of new onset of resting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arch Cardiovasc Dis.* avr 2016;109(4):268-77.

58. McMahan ZH, Kulkarni S, Chen J, Chen JZ, Xavier RJ, Pasricha PJ, et al. Systemic sclerosis gastrointestinal dysmotility: risk factors, pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol.* mars 2023;19(3):166-81.

59. Nassar M, Ghernautan V, Nso N, Nyabera A, Castillo FC, Tu W, et al. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: An updated review. *Medicine (Baltimore).* 11 nov 2022;101(45):e31780.

60. Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, Wells AU, Black CM, Denton CP. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM.* févr 2010;103(2):109-15.

61. Ingegnoli F, Ardoino I, Boracchi P, Cutolo M, EUSTAR co-authors. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. *Microvasc Res.* sept 2013;89:122-8.

62. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C. [Capillaroscopy and rheumatic diseases: state of the art]. *Z Rheumatol.* juill 2006;65(4):290-6.

63. Bergman R, Sharony L, Schapira D, Nahir MA, Balbir-Gurman A. The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument. *Arch Dermatol.* août 2003;139(8):1027-30.

64. Fichel F, Baudot N, Gaitz JP, Trad S, Barbe C, Francès C, et al. Systemic sclerosis with normal or nonspecific nailfold capillaroscopy. *Dermatology.* 2014;228(4):360-7.

65. Caramaschi P, Canestrini S, Martinelli N, Volpe A, Pieropan S, Ferrari M, et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. *Rheumatology (Oxford).* oct 2007;46(10):1566-9.

66. van Leeuwen NM, Wortel CM, Fehres CM, Bakker JA, Scherer HU, Toes REM, et al. Association Between Centromere- and Topoisomerase-specific Immune Responses and the Degree of Microangiopathy in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol.* mars 2021;48(3):402-9.

67. De Angelis R, Riccieri V, Cipolletta E, Del Papa N, Ingegnoli F, Bosello S, et al. Significant nailfold capillary loss and late capillaroscopic pattern are associated with pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 25 août 2023;kead445.

68. Smith V, Decuman S, Sulli A, Bonroy C, Piette Y, Deschepper E, et al. Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement? a pilot study. *Ann Rheum Dis.* oct 2012;71(10):1636-9.

69. Smith V, Riccieri V, Pizzorni C, Decuman S, Deschepper E, Bonroy C, et al. Nailfold capillaroscopy for prediction of novel future severe organ involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* déc 2013;40(12):2023-8.

70. Vanhaecke A, Cutolo M, Distler O, Riccieri V, Allanore Y, Denton CP, et al. Nailfold capillaroscopy in SSc: innocent bystander or promising biomarker for novel severe organ involvement/progression? *Rheumatology (Oxford).* 2 nov 2022;61(11):4384-96.



71. Niklas K, Niklas A, Mularek-Kubzdela T, Puszczewicz M, Samborski W. Relationship between changes observed in nailfold capillaroscopy and serological profile, lung fibrosis, and elevated risk of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Postepy Dermatol Alergol.* oct 2022;39(5):880-6.
72. Castellví I, Simeón-Aznar CP, Sarmiento M, Fortuna A, Mayos M, Geli C, et al. Association between nailfold capillaroscopy findings and pulmonary function tests in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* févr 2015;42(2):222-7.
73. Hofstee HMA, Vonk Noordegraaf A, Voskuyl AE, Dijkmans B a. C, Postmus PE, Smulders YM, et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* févr 2009;68(2):191-5.
74. Sato LT, Kayser C, Andrade LEC. Nailfold capillaroscopy abnormalities correlate with cutaneous and visceral involvement in systemic sclerosis patients. *Acta Reumatol Port.* 2009;34(2A):219-27.
75. Sambataro D, Sambataro G, Zaccara E, Maglione W, Polosa R, Afeltra AMV, et al. Nailfold videocapillaroscopy micro-haemorrhage and giant capillary counting as an accurate approach for a steady state definition of disease activity in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 9 oct 2014;16(5):462.
76. Valentini G, Bencivelli W, Bombardieri S, D'Angelo S, Della Rossa A, Silman AJ, et al. European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. III. Assessment of the construct validity of the preliminary activity criteria. *Ann Rheum Dis.* sept 2003;62(9):901-3.
77. Paxton D, Pauling JD. Does nailfold capillaroscopy help predict future outcomes in systemic sclerosis? A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* déc 2018;48(3):482-94.
78. Jouvray M, Launay D, Dubucquoi S, Sobanski V, Podevin C, Lambert M, et al. Whole-Body Distribution and Clinical Association of Telangiectases in Systemic Sclerosis. *JAMA Dermatol.* 1 juill 2018;154(7):796-805.
79. Sulli A. Progression of nailfold microvascular damage and antinuclear antibody pattern in systemic sclerosis - PubMed [Internet]. [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/resources-electroniques.univ-lille.fr/23457379/>
80. Herrick AL, Moore TL, Murray AK, Whidby N, Manning JB, Bhushan M, et al. Nailfold capillary abnormalities are associated with anti-centromere antibody and severity of digital ischaemia. *Rheumatology (Oxford).* sept 2010;49(9):1776-82.
81. Medsger TA, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(3 Suppl 29):S42-46.
82. Andracco R, Irace R, Zaccara E, Vettori S, Maglione W, Riccardi A, et al. The cumulative number of micro-haemorrhages and micro-thromboses in nailfold videocapillaroscopy is a good indicator of disease activity in systemic sclerosis: a validation study of the NEMO score. *Arthritis Res Ther.* 13 juin 2017;19(1):133.
83. Arana-Ruiz JC, Silveira LH, Castillo-Martínez D, Amezcua-Guerra LM. Assessment of nailfold capillaries with a handheld dermatoscope may discriminate the extent of organ involvement in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* févr 2016;35(2):479-82.
84. Geirsson AJ, Wollheim FA, Akesson A. Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: using a modified Medsger scale. *Ann Rheum Dis.* déc 2001;60(12):1117-22.
85. Del Papa N, Pignataro F, Maglione W, Minniti A, Sambataro D, Sambataro G, et al. High NEMO score values in nailfold videocapillaroscopy are associated with the subsequent development of ischaemic digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 13 oct 2020;22(1):237.

86. Pizzorni C, Giampetruzzi AR, Mondino C, Facchiano A, Abeni D, Paolino S, et al. Nailfold capillaroscopic parameters and skin telangiectasia patterns in patients with systemic sclerosis. *Microvasc Res.* mai 2017;111:20-4.
87. Corrado A, Correale M, Mansueto N, Monaco I, Carriero A, Mele A, et al. Nailfold capillaroscopic changes in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Microvasc Res.* nov 2017;114:46-51.
88. Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, Restelli VG, Rohde LE paim, Pinotti AFF, et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* févr 2004;31(2):286-94.
89. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* juill 1992;35(7):765-70.
90. Komócsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, Pintér T, Lenkey Z, Kőltő G, et al. The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford).* juin 2012;51(6):1027-36.
91. Giuggioli D, Riccieri V, Cipolletta E, Del Papa N, Ingegnoli F, Spinella A, et al. Peripheral Microangiopathy Changes in Pulmonary Arterial Hypertension Related to Systemic Sclerosis: Data From a Multicenter Observational Study. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:924899.
92. Cutolo M, Sulli A, Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol.* oct 2010;6(10):578-87.
93. Riccieri V, Vasile M, Iannace N, Stefanantoni K, Sciarra I, Vizza CD, et al. Systemic sclerosis patients with and without pulmonary arterial hypertension: a nailfold capillaroscopy study. *Rheumatology (Oxford).* août 2013;52(8):1525-8.
94. Smith V, Vanhaecke A, Vandecasteele E, Guerra M, Paolino S, Melsens K, et al. Nailfold Videocapillaroscopy in Systemic Sclerosis-related Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Literature Review. *J Rheumatol.* 1 juin 2020;47(6):888-95.
95. Avouac J, Lepri G, Smith V, Toniolo E, Hurabielle C, Vallet A, et al. Sequential nailfold videocapillaroscopy examinations have responsiveness to detect organ progression in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* août 2017;47(1):86-94.
96. Kayser C, Sekiyama JY, Próspero LC, Camargo CZ, Andrade LEC. Nailfold capillaroscopy abnormalities as predictors of mortality in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* avr 2013;31(2 Suppl 76):103-8.
97. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Rich E, Goulet JR, 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).* mars 2002;81(2):154-67.
98. Simeón CP, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* janv 2003;42(1):71-5.
99. Lee P, Leung FY, Alderdice C, Armstrong SK. Nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases: a semiquantitative assessment. *J Rheumatol.* déc 1983;10(6):930-8.
100. Cutolo M, Gotelli E, Smith V. Reading nailfold capillaroscopic images in systemic sclerosis: manual and/or automated detection? *Rheumatology (Oxford).* 5 juill 2023;62(7):2335-7.
101. Smith V, De Keyser F, Pizzorni C, Van Praet JT, Decuman S, Sulli A, et al. Nailfold capillaroscopy for day-to-day clinical use: construction of a simple scoring modality as a clinical prognostic index for digital trophic lesions. *Ann Rheum Dis.* janv 2011;70(1):180-3.

<b>AUTEUR : Nom : MOREAU</b> <b>Date de soutenance : Vendredi 22 septembre 2023</b> <b>Titre de la thèse : Association entre les stades de capillaroscopie et le profil sérologique, les atteintes d'organes et la sévérité de la sclérodermie systémique cutanée : à propos d'une cohorte de 320 patients.</b>  <b>Thèse - Médecine - Lille - 2023</b> <b>Cadre de classement : Médecine interne et immunologie clinique</b> <b>DES : Médecine interne et immunologie clinique</b> <b>Mots-clés : sclérodermie systémique, capillaroscopie, microangiopathie organique, hypertension artérielle pulmonaire, pneumopathie interstitielle diffuse</b>	<b>Prénom : Julie</b>
<p><b>INTRODUCTION</b> - La capillaroscopie est un outil diagnostique d'une microangiopathie organique (MAO), correspondant à un <i>pattern</i> spécifique de la sclérodermie systémique cutanée (SSc), classée en 3 stades. Ainsi, la MAO a été ajoutée à la classification ACR/EULAR 2013 dans l'objectif de faciliter les diagnostics précoces de SSc. L'objectif de notre étude était de décrire les associations entre le stade de MAO constaté à la capillaroscopie, chez des sujets atteints d'une SSc sine scleroderma, limitée ou diffuse et un ensemble des données cliniques, biologiques et paracliniques.</p> <p><b>MATERIELS &amp; METHODES</b> - Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique. La cohorte d'étude a permis une analyse des associations entre stades de MAO et des paramètres démographiques, cliniques (atteintes d'organes, manifestations cliniques, sévérité de la maladie) et paracliniques (données biologiques, échocardiographie transthoracique, spirométrie). Un sous-groupe de patients ayant une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) avec 2 épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) à 2 ans de suivi et une capillaroscopie initiale a permis une analyse de l'évolution des valeurs spirométriques en fonction de la capillaroscopie initiale. Un autre sous-groupe de patients ayant une hypertension pulmonaire (HTP) de groupe 1 a permis d'analyser un ensemble de caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques en lien avec l'HTP en fonction de l'évolution des capillaroscopies.</p> <p><b>RESULTATS</b> - Parmi les 320 patients de la cohorte, 267 (83,44%) des patients étaient de sexe féminin, avec un âge médian de 62 ans (50,87 – 71,27). Deux cent quarante-cinq (76,56%) des patients avaient une SSc limitée ou <i>sine scleroderma</i> et 75 (23,44%) des patients une SSc diffuse. Concernant les données de capillaroscopie, 24 (7,50%) avaient une capillaroscopie normale ou avec un <i>pattern</i> aspécifique, 74 (23,13%) une MAO précoce, 160 (50%) une MAO active et 62 (19,38%) une MAO tardive. Il était retrouvé une association statistiquement significative entre le groupe de patients présentant un stade tardif de MAO à la capillaroscopie et la présence d'une PID (<math>p = 0,0383</math>), des valeurs spirométriques dégradées (<math>p &lt; 0,001</math>, <math>p = 0,002</math> et <math>p = 0,0029</math> pour la capacité pulmonaire totale, la capacité vitale forcée et la capacité de diffusion du monoxyde de carbone respectivement), la une probabilité intermédiaire à élevée d'HTP à l'ETT (<math>p = 0,0026</math>), une atteinte cutanéovasculaire plus active (<math>p &lt; 0,0001</math> et <math>p = 0,0284</math> pour le score de Rodnan et la présence d'ulcères digitaux respectivement) ainsi qu'une sévérité de la maladie plus importante au score de Medsger (<math>p &lt; 0,0001</math>) comparativement aux groupes de patients présentant une MAO précoce ou active. Il était retrouvé également une association statistiquement significative entre le pourcentage de décès et la présence de MAO de stade tardif (<math>p = 0,0020</math>). L'analyse multivariée complémentaire a confirmé la majoration de risque de la dégradation de ces paramètres en cas de MAO de stade tardif. Nous avons également mis en évidence une association statistiquement significative entre les patients présentant une MAO de stade tardif et l'aggravation de la CVF aux EFR à 2 ans (<math>p = 0,0271</math>). Pour ceux dont les données étaient disponibles, les patients présentant une HTP avaient tous sur une capillaroscopie antérieure un stade actif de MAO.</p> <p><b>CONCLUSION</b> - La capillaroscopie du pli de l'ongle est un outil simple, peu coûteux et peu invasif qui au-delà de son rôle diagnostique pourrait avoir un rôle dans le suivi. Notre étude retrouve une association statistique des stades de MAO, notamment tardif avec le score de sévérité, la survie globale des patients et les atteintes cliniques d'organe à risque telles que l'atteinte pulmonaire interstitielle et l'HTP. Des études prospectives restent nécessaires pour évaluer le caractère pronostique et prédictif des stades de MAO.</p>	
<p><b>Composition du Jury :</b>  <b>Président :</b>  <b>Monsieur le Professeur Eric HACHULLA</b>  <b>Assesseurs :</b>  <b>Monsieur le Professeur David LAUNAY</b>  <b>Monsieur le Professeur Vincent SOBANSKI</b>  <b>Directeur de thèse :</b>  <b>Madame le Docteur Meryem-Maud FARHAT</b></p>	