

PROTOCOLE DE L'ETUDE

1. **Titre de l'étude :** Etude SCLEROMACROVASC : Caractéristiques cliniques et paracliniques des patients atteints de Sclérodémie Systémique compliquée d'une amputation de tout ou partie d'un membre inférieur : Registre cas-témoins au sein de la SNFMI

2. **Investigateur / Responsable scientifique de la recherche :**

Responsable du traitement : Service de médecine interne du Pr Pascal ROSSI

Hôpital Nord, CHU Marseille, Chemin des Bourrely, 13015 Marseille

Responsable de la mise en oeuvre : Pr Brigitte Granel (brigitte.granel@ap-hm.fr) Service de Médecine Interne, Hôpital Nord, CHU Marseille, Chemin des Bourrely, 13015 Marseille

Responsable scientifique : avis favorable du groupe Francophone de recherche sur la Sclérodémie (GFRS)

Porteur du projet : Julien Bertolino (julien.bertolino@ap-hm.fr), Interne de la discipline de médecine interne, Inscrit en DESC de médecine vasculaire. Service de Médecine Interne, Hôpital Nord, CHU Marseille, Chemin des Bourrely, 13015 Marseille

3. **Résumé de l'étude : question posée, rationnel, méthodes et résultats attendus/perspectives**

La sclérodémie systémique (ScS) est une maladie systémique auto-immune rare, caractérisée par une atteinte du tissu conjonctif, des artérioles et des microvaisseaux. L'atteinte vasculaire fonctionnelle et structurale de la ScS prédomine classiquement au niveau de la microcirculation comme en témoigne le syndrome de Raynaud et les ulcères pulpaire ischémiques. L'atteinte macrovasculaire distale est décrite chez ces patients, mais reste peu connue surtout au niveau des membres inférieurs. L'atteinte macrovasculaire surajoutée à la microvasculopathie peut se

compliquer de lésions ischémiques sévères, pouvant conduire à l'amputation chez des patients n'ayant pas forcément de facteurs de risques cardiovasculaires. A ce jour, la physiopathologie de l'atteinte macrovasculaire de la ScS reste inconnue: athérosclérose accélérée, dysfonction endothéliale dans le contexte ScS, retentissement d'amont de l'atteinte microvasculaire oblitérante ?

Nous souhaitons réaliser une étude rétrospective cas-témoins pour définir les caractéristiques cliniques et paracliniques des patients atteints de ScS avec une atteinte macrovasculaire sévère ayant conduit à une amputation d'un segment d'un membre inférieur secondaire à une ischémie critique. Chaque observation de cas aura un témoin qui sera un patient ScS sans atteinte macrovasculaire clinique des membres inférieurs (et donc sans amputation), apparié sur le sexe, l'âge, et la forme cutanée de la ScS.

Cette étude a pour but de mieux comprendre les conditions de survenue de l'atteinte macrovasculaire des membres inférieurs afin de permettre un meilleur dépistage et une meilleure prévention de ses complications.

4. Etude :

- Objectif principal et objectifs secondaires de l'étude

L'objectif est de définir les caractéristiques cliniques et paracliniques des patients souffrant de ScS avec une atteinte macrovasculaire sévère ayant conduit à une amputation d'un segment d'un membre inférieur, en comparaison à une population de témoins (patients ScS sans atteinte macrovasculaire clinique des membres inférieurs et donc sans amputation de membre).

- Justification du projet

L'atteinte macrovasculaire est décrite chez les patients souffrant de ScS, suggérant une absence de coïncidence avec la maladie [1-10], mais elle reste encore peu connue. A ce jour, nul ne sait si l'atteinte macrovasculaire est un signe clinique spécifique de la ScS. Sa physiopathologie reste largement inconnue: athérosclérose accélérée, dysfonction endothéliale dans le contexte ScS, dommage d'amont d'une microvasculopathie fonctionnelle et structurale ? Aux membres inférieurs, cette atteinte macrovasculaire peut se compliquer de lésions ischémiques sévères, pouvant conduire à l'amputation chez des patients n'ayant pas forcément de facteurs de risques

cardiovasculaires. Un risque accru d'athérosclérose est avancé après une méta-analyse qui a montré que les patients ScS ont une prévalence augmentée d'athérosclérose de siège coronarien, carotidien, cérébral et des artères périphériques en comparaison à des sujets sains, ainsi qu'une épaisseur intima-média carotidienne significativement plus importante [6].

La revue sur la littérature sur le sujet « macrovasculopathie et ScS et atteinte des membres inférieurs » est très hétérogène, comme en témoigne le tableau ci-dessous reprenant les principales publications :

Etude	Objectif	Nombre de patients inclus	Type d'étude	ScS diffuse/limitée	FDRCV	Moyen d'études	Résultats
Nordin et al 2013 [1]	Etudier la prévalence des événements ischémiques artériels et évaluation de l'athérosclérose	111 ScS 105 Témoins	Observationnelle cas-témoins Rétrospective	Diffuse et limitée	IMC plus bas, chez ScS TG élevés chez ScS	IPS Artériographie ou flux Doppler	Davantage d'événements ischémiques chez ScS (syndromes coronariens et AOMI) Pas de différence pour les AVC Pas de différence pour les plaques d'athérome, l'IMT et les IPS
Watelet et al 2016 [2]	Dépistage systématique des atteintes macrovasculaires périphérique	14 ScS	Prospective descriptive	Diffuse et limitée	9/14 tabac 4/14 dyslipidémie 5/14 surpoids 3/14 HTA	Palpation du pouls Manœuvre Allen IPS Doppler continu	Atteinte ulnaire et tibiale postérieure préférentielle (15,4% anomalie du flux Doppler dans l'artère tibiale postérieure)
Hasegawa et al 2006 [3]	Evaluer la corrélation entre lésions macrovasculaires artériographiques et lésions cliniques	8 ScS avec des ulcères digitaux et/ou gangrène	Prospective descriptive	Diffuse et limitée	4/8 HTA Pas de tabac, pas de diabète pas de surpoids	Artériographie membre sup et/ou inf	Les atteintes cliniques (ulcération ou gangrène) sont fréquemment reliées à une atteinte macrovasculaire en artériographie (7/8 patients)
Youssef et al 1995 [4]	Etudier la prévalence de l'atteinte macrovasculaire	31 ScS 31 Témoins	Rétrospective cas-témoins Descriptive	Limitée	Pas de différence significative entre les cas et témoins	Artériographie Echo-Doppler pouls	Atteinte macrovasculaire des membres inférieurs chez 18 ScS (3 dans le groupe témoin) dont 5 amputations de jambe (0 dans le groupe témoin).
Ho et al 2014 [5]	Etudier la prévalence de l'atteinte macrovasculaire	54 ScS 43 Témoins sains	Etude cas-témoins	Diffuse et limitée	Pas de différence significative sur les FRCV entre cas et témoins	Echo-Doppler carotides IPS	Davantage d'atteinte carotidienne et IPS plus abaissés chez les patients ScS indépendamment des FRCV
Doutrelon et al 2016 [7]	Décrire les lésions macrovasculaires chez les patients sclérodermiques	20 ScS	Descriptive prospective	Diffuse et limitée	Tabac 8 HTA 2 Atcd Fam 2 dyslipidémie 0 diabète 0	Echo-Doppler IPS TcPO2	Prévalence élevée de l'atteinte macrovasculaire Caractéristique écho-Doppler : épaissement artériel, plaques calcifiées, sténoses, occlusions. Membre inf: artère tibiale postérieure et dorsale du pied
Deguchi et al [8]	Analyse de l'évolution post opératoire des patients ScS avec ischémie critique des membres inférieurs	8 ScS	Descriptive rétrospective	Diffuse et limitée	HTA 5 Tabac sevré 2 Diabète 0 Dyslipidémie 0	TcPO2 Echo-doppler Artériographie	Indication de revascularisation pour les 8 patients : 2 amputations de jambe directes, 6 pontages dont 4 amputations secondaires

Stafford et al [9]	Evaluer la répartition anatomique de l'atteinte macrovasculaire chez les ScS	20 ScS 20 Témoins	Rétrospective cas-témoins	Diffuse et limitée	Pas de différence entre les 2 groupes	Echo-Doppler artériel TSAo, aorte, membres inférieurs et supérieurs	Atteinte préférentielle de l'artère ulnaire chez les patients ScS Cependant 3 amputations de jambe chez ScS
Bartoli et al [10]	Evaluer l'atteinte macrovasculaire chez les patients ScS	53 ScS 53 Témoins	Etude cas-témoins	Diffuse et limitée	Pas de différence entre les 2 groupes	Mesure IMT et IPS	IMT significativement plus augmentée dans le groupe ScS

Légende : AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, IMT : Intima média thickness, IPS : Index de pression systolique, TG : triglycérides

5. Méthodes :

- Type d'enquête / Critères d'inclusion

Il s'agit d'une étude rétrospective cas-témoins. Les critères d'inclusion des cas sont :

- Patient atteint d'une ScS répondant aux critères de classification ACR/EULAR 2013
- Age > 18 ans
- Amputation d'un segment d'un membre inférieur secondaire à une ischémie critique

Pour chaque cas, un témoin (patient ScS sans atteinte macrovasculaire clinique des membres inférieurs et donc sans amputation) apparié sur le sexe, l'âge (± 5 ans), et la forme cutanée de la ScS sera associé.

- Données nécessaires à collecter : CF CRF

- Nombre de patients :

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective. Considérant le faible nombre de patients correspondant à la population étudiée, tous les patients dont les données sont disponibles et ne s'opposant pas à leur utilisation seront inclus dans la recherche.

Le nombre de sujets n'a ainsi pas pu être calculé. Cette étude n'a pas pour objectif de démontrer une hypothèse, mais vise simplement à décrire un groupe de patients particuliers très peu fréquent. Pour donner un ordre de grandeur (aucune estimation statistique n'existe), 2 patients sont recensés au cours des 5 dernières années dans un service disposant d'une file active de 80 patients par an). Considérant le très faible nombre de patients et en l'absence de données disponibles, le choix a été fait de colliger le maximum de données, permettant de décrire au

mieux les caractéristiques de ces patients. L'effectif du groupe de patients témoins a été fixé avec un ratio de 1 :1.

- **Modalité de repérage des cas et témoins :**

Chaque centre incluant un patient devra inclure un témoin. Les témoins ne seront pas issus d'un seul centre. Le médecin qui inclut un patient prendra le 1^{er} patient témoin apparié sur le sexe, l'âge au moment de l'amputation (âge au plus proche et si aucun patient du centre ne correspond dans une fenêtre de +/- 5 ans, un patient témoin sera recherché dans un autre centre), et la forme cutanée de la ScS issu du listing de patients vus en consultation pour le motif « sclérodémie systémique ».

- **Analyse statistique :**

Les caractéristiques des patients cas et témoins seront décrites et comparées entre les deux groupes. Les tests statistiques usuels pour la comparaison de deux groupes appariés seront utilisés en fonction de la nature des variables (test du Chi², test exact de Fisher, test de Student, test de Mann-Whitney). Les différences seront exprimées sous forme d'odd ratio avec son intervalle de confiance à 95%. Une analyse multivariable sera réalisée selon un modèle logistique si plusieurs facteurs associés aux cas sont identifiés afin de déterminer les odd ratio ajustés. Les variables introduites seront celles qui auront présenté un intérêt lors de l'analyse univariée ($p < 0,3$). La sélection se fera pas à pas de façon descendante. Le modèle avec sélection ascendante sera testé enfin de vérifier si les variables retenues sont identiques.

- **Nombre de centres et identification du ou des centres :**

Une information est donnée sur cette étude par voie de mail à l'e-mail liste des médecins adhérents au GFRS et sur le site du GFRS (<http://sclerodermie.net/>), ainsi que sur le site de la SNFMI (<http://www.snfmi.org/>). Un synopsis de l'étude sera donné ainsi que nos coordonnées téléphoniques et mails pour obtenir un contact. De ce fait, il n'est pas possible à ce jour de connaître les centres et le nombre de participants à cette étude.

- **Confidentialité :**

Les patients seront identifiés par la première lettre du nom et la première lettre du prénom, et par un numéro d'ordre précédé d'un numéro de centre. Cela sera fait au fur et à mesure des contacts pris avec les centres.

- **Circuit des données**

Il n'y a pas d'intervention du CIC dans cette étude. Dans chaque établissement participant, les données seront colligées et remplies dans les cahiers d'observation papier par un membre de l'équipe de soins, sous la responsabilité d'un médecin du service. Ce médecin référent conservera le tableau de correspondance entre le numéro d'ordre identifiant un patient dans la recherche et son identité. Ce tableau devra être conservé selon les précautions mises en place par chaque établissement pour la protection des données personnelles. Chaque service conservera son tableau, il n'y aura pas de document ou fichier regroupant les identités de tous les patients. Sur le cahier d'observation papier qui sera transmis pour le traitement des données, seul le n° du centre et le n° d'ordre du patient seront reportés.

Les cahiers d'observation seront envoyés par courrier ou remis en main propre (lors d'une réunion du GFRS par exemple) au médecin responsable de la recherche (Pr Brigitte GRANEL). Les données seront saisies par l'interne (Julien BERTOLINO) qui travaille sur le projet à l'aide de système de saisie (EpiData). La base de données sera conservée sur un serveur sécurisé (dossier partagé de service sur le réseau APHM). Les cahiers d'observation seront conservés jusqu'à la publication de l'article scientifique, puis détruits. La base de données et les tableaux de correspondance dans les centres participants seront archivés au minimum deux ans après la publication de l'article et pendant une durée de quinze ans maximum.

La personne en charge de l'analyse statistique sera un ingénieur statisticien de l'APHM (Elisabeth Jouve) qui conservera la base de données et le dossier de l'étude sur un serveur sécurisé (dossier partagé de service sur le réseau APHM).

- **Modalité d'information du patient :**

Les patients (cas et témoins) seront contactés par téléphone et informé par le médecin référent. La non opposition du patient (cas et témoins) sera recueillie au cours du contact téléphonique. La notice d'information lui sera transmise par courrier après l'appel téléphonique. L'appel

téléphonique, son accord de participation et l'envoi de la notice d'information seront tracés dans le dossier du patient (date et identification du médecin).

6. Résultats attendus, conséquences attendues et perspectives

Objectiver des caractéristiques cliniques et paracliniques des patients sclérodermiques avec une atteinte macrovasculaire sévère. Alerter le clinicien sur l'atteinte macrovasculaire de la ScS afin d'en permettre un meilleur dépistage et une meilleure prévention des facteurs de risque associés et de ses complications.

7. Bibliographie

- 1) Nordin A, Jensen-Urstad K, Björnådal L, Pettersson S, Larsson A, Svenungsson E. Ischemic arterial events and atherosclerosis in patients with systemic sclerosis: a population-based case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2013 Aug 14; 15(4):R87
- 2) Watelet B, Jeancolas J, Lanéelle D, Bienvenu B, Le Hello C. Prevalence of macrovascular arterial involvement of the 4 limbs in systemic sclerosis: About a case series of 14 patients. *Rev Med Interne*. 2017; 38(7):430-435.
- 3) Hasegawa M, Nagai Y, Tamura A, Ishikawa O. Arteriographic evaluation of vascular changes of the extremities in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 2006; 155:1159–64.
- 4) Youssef P, Brama T, Englert H, Bertouch J. Limited scleroderma is associated with increased prevalence of macrovascular disease. *J Rheumatol*. 1995; 22(3):469–72.
- 5) Ho M, Veale D, Eastmond C, Nuki G, Belch J. Macrovascular disease and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:39–43.
- 6) Au K, Singh MK, Bodukam V, Bae S, Maranian P, Ogawa R, et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2011; 63:2078–90.

7) Doutrelon C, Skopinski S, Boulon C, Constans J. Macrovascular complications of systemic sclerosis: Prospective descriptive Doppler ultrasound study in 20 patients. *J Mal Vasc*. 2016 Jul;41(4):253-9.

8) Deguchi J, Shigematsu K, Ota S, Kimura H, Fukayama M, Miyata T. Surgical result of critical limb ischemia due to tibial arterial occlusion in patients with systemic scleroderma. *J Vasc Surg*. 2009 Apr;49(4):918-23.

9) Stafford L, Englert H, Gover J, Bertouch J. Distribution of macrovascular disease in scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 1998 Aug;57(8):476-9.

10) Bartoli F, Angotti C, Fatini C, Conforti ML, Guiducci S, Blagojevic J, Melchiorre D, Fiori G, Generini S, Damjanov N, Rednic S, Pignone A, Castellani S, Abbate R, Matucci Cerinic M. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and macrovascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 May;46(5):772-5.