

UNIVERSITE DE LILLE – SECTEUR DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Risque de cancer chez les patients atteints de sclérodermie systémique : analyse de la base nationale du PMSI de 2008 à 2014

Présentée et soutenue publiquement le 23 mai 2019 à 16h
au Pôle Formation

Par Jérémy Bailliez

JURY

Président :

Monsieur le Professeur David Launay

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Emmanuel Chazard

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Vincent Sobanski

Monsieur le Docteur Anderson Ratsimbazafy

Avertissement

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

Sigles

AC	Anticorps
ACR	American College of Rheumatology
AD	Auto-immune Disease (voir MAI)
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARA	American Rheumatism Association
ARS	Agence Régionale de Santé
ATIH	Agence Technique de l'Information Hospitalière
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM	Classification Internationale des Maladies
CRS	Crise Rénale Sclérodermique
DMS	Durée Moyenne de Séjour
ECG	Electrocardiogramme
EFR	Explorations Fonctionnelles Respiratoires
ENT	Ear Nose and Throat (voir ORL)
EULAR	European League Against Rheumatism
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease (voir RGO)
HTA	Hypertension artérielle systémique
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
ICD	International Classification of Diseases (voir CIM)
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IL	Interleukine
ILD	Interstitial Lung Disease (voir PID)

IPP	Inhibiteur de la Pompe à Protons
LNH	Lymphome Non Hodgkinien
LOS	Length Of Stay (=durée de séjour)
MAI	Maladie Auto-Immune
MMF	Mycophénolate Mofétil
MTX	Méthotrexate
mRSS	Score de Rodnan modifié
NHL	Non-Hodgkin Lymphoma (voir LNH)
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio (=rapport de côtes)
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PaO2	Pression partielle du sang artériel en oxygène
PAH	Pulmonary Arterial Hypertension (voir HTAP)
PBC	Primary Biliary Cirrhosis (=Cirrhose Biliaire Primitive)
PH	Pulmonary Hypertension
PID	Pneumopathie Interstitielle Diffuse
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PNDS	Protocole National de Diagnostics et de Soins
POIC	Pseudo-Obstruction Intestinale Chronique
PR	Phénomène de Raynaud
RGO	Reflux Gastro-Cœsophagien
RR	Risque Relatif
SIR	Standardized incidence ratio (=ratio d'incidence standardisé)
SSc	Systemic sclerosis (= sclérodermie systémique)
UD	Ulcère Digital
WHO	World Health Organization (voir OMS)

Sommaire

Avertissement	2
Remerciements au jury	4
Remerciements personnels	9
Sigles	10
Sommaire	12
Préambule	16
Introduction	17
1 Sclérodémie	17
1.1 Définitions	17
1.1.1 Sclérodémies localisées ou circonscrites	17
1.1.1.1 Sclérodémie en plaques, ou « Morphée »	17
1.1.1.2 Sclérodémie en gouttes	17
1.1.1.3 Sclérodémie en bandes, ou sclérodémie linéaire	17
1.1.2 Sclérodémies généralisées ou systémiques	17
1.1.2.1 Sclérodémie systémique cutanée limitée	18
1.1.2.2 Sclérodémie systémique cutanée diffuse	18
1.1.2.3 Sclérodémie systémique sine scleroderma	18
1.1.2.4 CREST syndrome	18
1.2 Diagnostic	19
1.2.1 Critères de l'ARA (1980)	19
1.2.2 Critères de LeRoy et al (2001)	19
1.2.3 Critères ACR / EULAR (2013)	20
1.3 Manifestations cliniques des sclérodémies systémiques	20
1.3.1 Phénomène de Raynaud	20
1.3.2 Atteinte cutanéomuqueuse	22
1.3.2.1 Sclérose cutanée	22
1.3.2.2 Troubles trophiques	23
1.3.2.3 Calcinoses	23
1.3.2.4 Télangiectasies	23
1.3.3 Atteinte pulmonaire	23
1.3.4 Atteinte cardiaque	24
1.3.5 Atteinte rénale	24
1.3.6 Atteinte digestive	24

1.3.7	Atteinte musculo-squelettique	25
1.4	Epidémiologie descriptive	25
1.4.1	Généralités	25
1.4.2	Incidence et prévalence	26
1.4.3	Sex-ratio	26
1.4.4	Etiologies	26
1.5	Principes du traitement	26
1.5.1	Traitements des complications viscérales	27
1.5.1.1	Phénomène de Raynaud et ulcères digitaux	27
1.5.1.2	Hypertension artérielle pulmonaire	27
1.5.1.3	Crise rénale sclérodermique	27
1.5.1.4	Atteinte digestive	28
1.5.1.5	Atteinte locomotrice	28
1.5.2	Traitements de fond	28
1.5.2.1	Immunosuppresseurs	28
1.5.2.2	Biothérapies	29
1.5.2.3	Autogreffe de cellules souches périphériques	29
1.6	Evolution et survie de la maladie	29
1.6.1	Evolution	29
1.6.2	Survie	29
2	Cancers	30
2.1	Définitions	30
2.2	Processus de cancérogénèse	30
2.3	Classification des cancers	31
2.4	Epidémiologie	33
2.4.1	Incidence	33
2.4.2	Age de survenue	33
2.4.3	Mortalité	33
2.4.4	Prévalence totale	33
3	Cooccurrence sclérodemie systémique et cancers	33
3.1	Généralités	33
3.2	Etudes « historiques »	34
3.2.1	Duncan et Winkelmann 1979	34
3.2.2	Roumm et Medsger 1985	34
3.2.3	Abu-Shakra et al 1993	34
3.3	Etudes représentatives de populations	35

3.3.1	Rosenthal et al 1995	35
3.3.2	Hill et al 2003	36
3.3.3	Chatterjee et al 2005	36
3.3.4	Derk et al 2006	37
3.3.5	Olesen et al 2010	37
3.3.6	Kuo et al 2012	38
3.3.7	Szekanecz et al 2012	38
3.4	Revue systématique et méta-analyse	39
3.4.1	Bonifazi et al 2013	39
3.4.2	Onishi et al 2013	39
3.4.3	Zhang et al 2013	40
3.5	Résumé des associations statistiques retrouvées	40
3.5.1	Cancers principaux	41
3.5.2	Autres cancers	42
4	Objectif du travail	43
4.1	Résumé du contexte	43
4.2	Inconnue	43
4.3	Objectif	43
	Article en Anglais	44
1	Introduction	44
1.1	Systemic sclerosis	44
1.2	Association of SSc with malignancy	44
1.3	Objective	45
2	Material and methods	45
2.1	Study design	45
2.2	Study population	45
2.3	Study variables	46
2.4	Statistical analysis	46
3	Results	47
3.1	Overview	47
3.2	Analysis A1: First hospital admission in relation with SSc	47
3.3	Analysis A2: Three-years prior medical history before SSc	49
3.4	Analysis B: First year of follow-up after SSc diagnosis	49
4	Discussion	52
	Discussion et conclusion en Français	56

Liste des tables	60
Liste des figures	61
Références	62

Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'article international en Anglais. Le présent document suit donc le plan suivant :

- Une introduction longue en Français, qui poursuit deux objectifs :
 - o Présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique
 - o Présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en Anglais
- L'abstract en Anglais, tel qu'il a été soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en Anglais, tel qu'il a été soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion)
- Une discussion en Français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en Anglais de l'article

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon¹.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en Anglais et en Français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

¹ Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

Introduction

1 Sclérodémie

1.1 Définitions

Les sclérodémies sont un groupe hétérogène de maladies ayant en commun un épaissement fibreux du derme [1]. Ce sont des affections rares dont la nosographie est complexe. En effet, les découvertes concernant les différentes formes cliniques de la maladie et une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques ont régulièrement modifié les critères de diagnostic et les classifications [2].

Historiquement, la classification nosologique oppose les formes localisées et systémiques de la sclérodémie car, même si l'aspect anatomopathologique cutané est similaire, elles ont une présentation clinique, une évolution et un pronostic bien différents [1].

1.1.1 Sclérodémies localisées ou circonscrites

Les sclérodémies localisées sont circonscrites, purement cutanées, respectant en général les extrémités et ne s'accompagnant ni de phénomène de Raynaud (PR), ni d'atteinte viscérale. Elles posent des problèmes esthétiques, parfois fonctionnels, mais ne se compliquent pas d'atteinte systémique ou de pathologie grave. Elles ne sont pas en lien avec les connectivites même si certains cas d'associations ont été décrits.

Elles se décomposent en plusieurs groupes définis ci-après [3].

1.1.1.1 Sclérodémie en plaques, ou « Morphée »

Elle est caractérisée par des plaques de couleur rouge violacée dont le centre blanchit ensuite, avec persistance d'un érythème périphérique (« lilac ring ») [3].

On appelle « morphées » ces plaques, et la présentation de la pathologie est elle-même appelée « morphée ».

1.1.1.2 Sclérodémie en gouttes

Elle est constituée de petites taches blanc nacré, arrondies, prédominant dans la partie supérieure du tronc [3].

1.1.1.3 Sclérodémie en bandes, ou sclérodémie linéaire

Elle est caractérisée par des lésions siégeant le long des zones d'innervation radiculaire : électivement aux membres, parfois au visage. Elles ont une forme caractéristique allongée et creusée en « coup de sabre » [3].

1.1.2 Sclérodémies généralisées ou systémiques

La deuxième catégorie de sclérodémies est caractérisée par des atteintes cutanées symétriques, touchant prioritairement les mains, avec un PR souvent sévère. Elle se complique parfois d'une atteinte des viscères (poumons, cœur, reins, tube digestif, vaisseaux pulmonaires, système locomoteur). Elle peut ainsi engager le pronostic vital, soit par la gravité de certaines atteintes viscérales soit par la survenue de pathologies

néoplasiques, qui peuvent émailler leur évolution ou survenir de façon synchrone au diagnostic.

La sclérodermie systémique (SSc) est une affection rare, généralisée du tissu conjonctif, caractérisée par une triade associant fibrose (prolifération de fibroblastes, accumulation de matrice extra-cellulaire dans les tissus), atteinte microvasculaire oblitérante et anomalies de l'immunité humorale et cellulaire [4].

Il existe deux formes phénotypiques principales de la SSc, distinguées selon l'étendue de l'atteinte cutanée depuis la proposition de classification en sous-types par LeRoy et al en 1988 [5] (Figure 1). Deux autres formes moins typiques sont décrites ci-après :

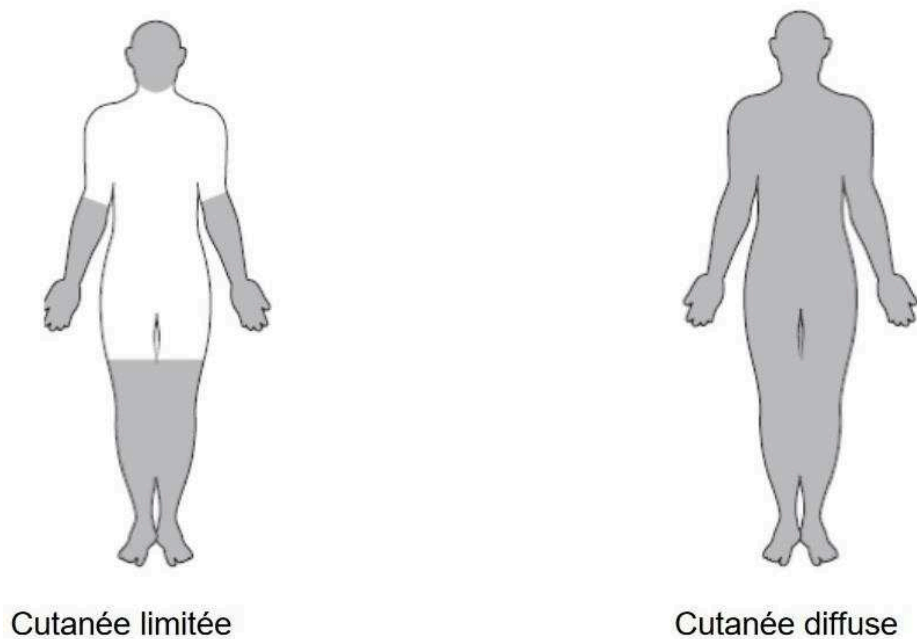


Figure 1 - Classification des sclérodermies systémiques (d'après [5])

1.1.2.1 Sclérodermie systémique cutanée limitée

L'atteinte est considérée comme limitée si l'infiltration cutanée ne dépasse pas les extrémités (en distalité des coudes et des genoux). La face peut être touchée.

1.1.2.2 Sclérodermie systémique cutanée diffuse

L'atteinte est considérée comme diffuse si l'infiltration cutanée s'étend au niveau de la région proximale des membres (au-dessus des coudes et/ou genoux) et/ou du tronc.

1.1.2.3 Sclérodermie systémique sine scleroderma

La forme sine scleroderma est définie lorsque la sclérose cutanée est absente alors que les critères de classifications de la maladie sont remplis.

1.1.2.4 CREST syndrome

Une forme particulière, à laquelle on attribue historiquement un meilleur pronostic, est représentée par le **CREST syndrome**. Il associe une calcinose sous-cutanée, un PR, une atteinte œsophagienne, une sclérodactylie et des télangiectasies [3].

Dans notre étude, nous ne nous intéresserons qu'aux sclérodermies systémiques.

1.2 Diagnostic

Les critères diagnostiques ont évolué au cours des découvertes concernant l'expression clinique de la SSc, la compréhension physiopathologique et le profil immunologique de la maladie.

1.2.1 Critères de l'ARA (1980)

Les rhumatologues américains, via l'American Rheumatism Association, ont établi en 1980 les premiers critères définissant la maladie [6]. Le diagnostic de SSc était retenu s'il y avait un critère majeur ou deux critères mineurs parmi les suivants :

- Critères majeurs :
 - Sclérodémie proximale (modification sclérodermique typique de la peau qui est tendue, épaissie, indurée, ne prenant pas le godet, touchant la face, le cou, le tronc ou la partie proximale des membres supérieurs et inférieurs)
- Critères mineurs :
 - Sclérodactylie (doigts ou orteils)
 - Cicatrices pulpaire d'ulcération ou perte de substance cutanée pulpaire
 - Fibrose pulmonaire des bases

Cette définition présentait l'avantage d'être spécifique, uniquement fondée sur des critères cliniques, et simple à mettre en œuvre. En revanche, elle avait pour inconvénient de ne pas repérer les formes limitées ou les formes précoces de la maladie. De plus, elle n'incluait pas les auto-anticorps spécifiques ni les lésions microvasculaires objectivées par la capillaroscopie, ce qui a amené à l'élaboration de nouveaux critères [1].

1.2.2 Critères de LeRoy et al (2001)

LeRoy et Medsger ont ainsi proposé, en 2001, de nouveaux critères [7] afin d'identifier les formes précoces en y incluant les nouveaux signes cliniques et paracliniques découverts sur la maladie :

Le diagnostic de « **sclérodémie systémique cutanée limitée** » est retenu en cas d'atteinte cutanée distale (atteinte des membres supérieurs en dessous des coudes et atteinte des membres inférieurs en dessous des genoux) si, en outre, les critères ci-dessous sont remplis :

- Soit simultanément les deux critères suivants :
 - Présence d'un PR objectif : observation directe d'au moins deux phases du PR (pâleur, cyanose, rougeur) ou mesure objective d'une réponse vasculaire anormale au froid
 - Anomalies capillaroscopiques spécifiques de la sclérodémie **ou** présence d'auto-anticorps spécifiques (anti-Scl 70, anti-topo-isomérase, anti-fibrillarine, anti-PM-scl, anti-ARN polymérase I ou III à un taux supérieur à 1/100)
- Soit simultanément les trois critères suivants :
 - Présence d'un PR subjectif
 - Anomalies capillaroscopiques spécifiques de la sclérodémie
 - Auto-anticorps spécifiques

Le diagnostic de « **sclérodermie systémique cutanée diffuse** » est retenu si les critères présentés ci-dessus sont retrouvés, associés à une atteinte cutanée proximale.

1.2.3 Critères ACR / EULAR (2013)

Récemment, le diagnostic de SSc s'est précisé à l'aide des critères de l'ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European League Against Rheumatism) publiés en 2013 [8] : la présence d'un score supérieur ou égal à neuf permet de classer les patients comme atteints de SSc.

Domaine	Critères *	Score #
Épaississement cutané (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Épaississement cutané des doigts des mains s'étendant au-delà des articulations MCP	9
	Doigts boudinés	2
	Atteinte des doigts ne dépassant pas les articulations MCP	4
Lésions pulpaire (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Ulcères pulpaire digitaux	2
	Cicatrices déprimées	3
Télangiectasies		2
Anomalies capillaroscopiques		2
Atteinte pulmonaire	HTAP et/ou fibrose pulmonaire	2
Phénomène de Raynaud		3
Anticorps spécifiques de la ScS	Anti-topoisomérase I	3
	Anticorps anti-centromères	
	Anti-ARN polymérase de type III	

Figure 2 - Critères diagnostiques de SSc (d'après [8])

1.3 Manifestations cliniques des sclérodermies systémiques

Nous avons présenté précédemment quatre formes cliniques de SSc. En réalité, ces différentes présentations peuvent regrouper des manifestations cliniques qui peuvent être communes. Dans chaque présentation, ces manifestations peuvent être présentes ou absentes, selon les patients. Nous décrivons ces manifestations dans cette section.

1.3.1 Phénomène de Raynaud

Le PR est un acrosyndrome vasculaire paroxystique, déclenché par le froid ou les changements de température. La crise typique de PR a trois phases : pâleur syncopale avec anesthésie limitée à quelques doigts (voir Figure 3), cyanose parasthésique et phase érythémateuse tardive douloureuse. Les deux dernières phases ne sont toutefois pas toujours présentes ni indispensables au diagnostic.



Figure 3 - Phénomène de Raynaud : phase syncopale (d'après [9])

Le PR est presque constant (plus de 95% des cas) au cours de la SSc mais parfois isolé pendant plusieurs années avant que n'apparaissent d'autres signes de sclérodermie. Ce cas de figure est plus fréquemment retrouvé dans les formes cutanées limitées. Le PR peut cependant apparaître de façon contemporaine à l'atteinte cutanée ou viscérale, ceci étant plus fréquent au cours des formes cutanées diffuses [4].

Le PR étant très fréquent dans la population générale (entre 5 et 15% de la population générale en France) [10], il convient d'affirmer son caractère secondaire par la réalisation d'une capillaroscopie péri-unguéale, qui peut visualiser plusieurs anomalies caractéristiques de microangiopathie : une densité capillaire diminuée, la présence de mégacapillaires ainsi que des hémorragies.

Le PR est souvent associé à des troubles trophiques à type d'ulcères digitaux qui vont laisser une cicatrice pulpaire cupuliforme (Figure 4).



Figure 4 - Cicatrices d'ulcère digital (d'après [4])

L'ischémie digitale chronique liée au PR peut entraîner une nécrose des tissus (Figure 5) pouvant aboutir à l'auto-amputation [4].



Figure 5 - Nécrose digitale de l'index gauche (d'après [4])

1.3.2 Atteinte cutanéomuqueuse

Elle est parfois absente (SSc sine scleroderma, atteinte précoce de la SSc avec PR isolé) mais sa présence confirme souvent le diagnostic.

1.3.2.1 Sclérose cutanée

La sclérose cutanée peut évoluer en 3 phases [8] :

- Phase œdémateuse : inconstante, observée surtout dans les formes diffuses, caractérisée par un gonflement des doigts et des mains, parfois des membres, qui sont infiltrés.
- Phase indurée : caractérisée par un épaississement cutané. La peau ne peut plus être plissée, pouvant aussi adhérer aux plans profonds, conduisant à la rétraction irréductible des doigts à l'origine du signe de la prière (Figure 6). Au niveau du visage, la sclérose est responsable d'une disparition des rides du front, d'un nez fin et pincé, d'une diminution de l'ouverture buccale mesurée par la distance entre les arcades dentaires.
- Phase atrophique : atrophie puis disparition de l'hypoderme aboutissant à une peau fine, un aspect affiné des lèvres, une exagération des plis radiés péribuccaux.



Figure 6 - Signe de la prière (d'après [11])

Le score de Rodnan modifié (Figure 7) mesure, en 17 zones du corps, par la simple palpation cutanée, l'extension et l'importance de la sclérose cutanée (0 : épaisseur cutanée normale, 1 : épaississement minime, 2 : épaississement modéré, 3 épaississement majeur) [4].

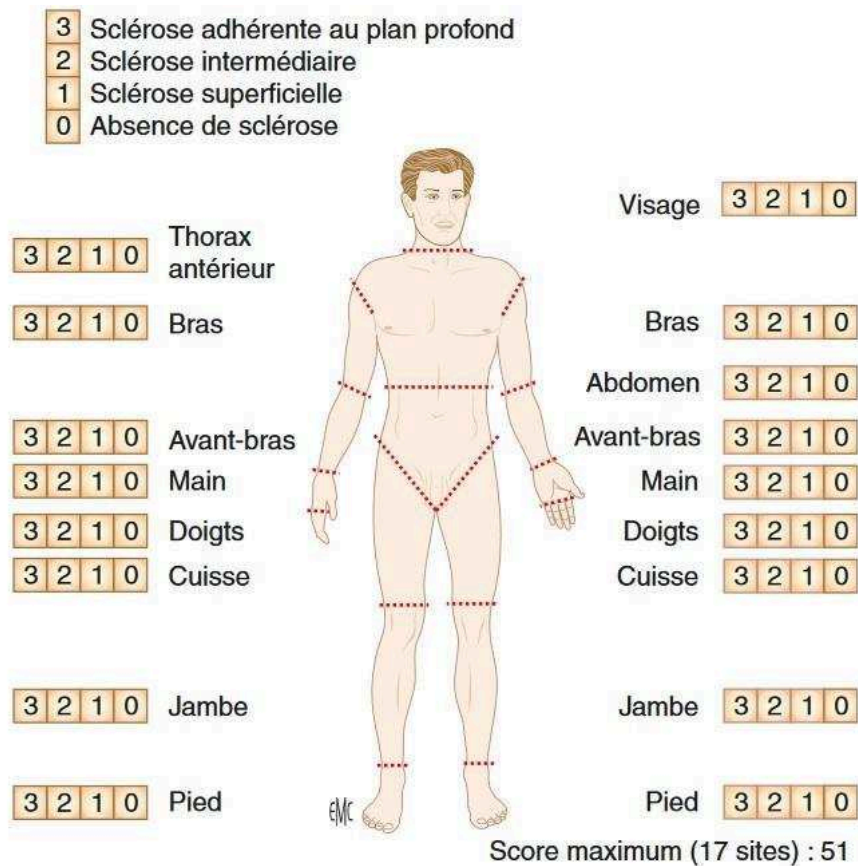


Figure 7 - Score de Rodnan modifié (d'après [12])

Dans les formes diffuses, ce score a une valeur pronostique et atteint son maximum dans les trois premières années d'évolution [4].

1.3.2.2 Troubles trophiques

Les troubles trophiques sont de deux types [8] :

- Ulcères digitaux, qui peuvent être d'origine ischémique (touchant les extrémités des doigts et pouvant évoluer vers une nécrose ou une gangrène) ou d'origine mécanique (en regard d'une calcinose ou d'un relief osseux)
- Cicatrices pulpaire, qui persistent parfois après la guérison d'un ulcère.

1.3.2.3 Calcinoses

Les calcinoses, lorsqu'elles existent, siègent au niveau des parties molles, le plus souvent aux extrémités des doigts des mains et souvent sur la main dominante [8].

1.3.2.4 Télangiectasies

Les télangiectasies, lorsqu'elles sont présentes, sont localisées le plus souvent aux mains, au visage, aux lèvres et à la cavité buccale [8].

1.3.3 Atteinte pulmonaire

Les atteintes pulmonaires sont fréquentes au cours de la SSc. La pneumopathie interstitielle diffuse et l'hypertension artérielle pulmonaire sont aujourd'hui considérées comme les deux premières causes de décès au cours de cette maladie [4].

- Pneumopathie interstitielle diffuse (PID) : elle survient plus fréquemment au cours des formes diffuses de la maladie. La PID est le plus souvent asymptomatique au début. Elle est évoquée devant une toux sèche persistante et devant toute dyspnée chez un patient atteint de SSc. L'auscultation des bases pulmonaires révèle précocement des râles crépitants secs [4,8].
- Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) : elle est responsable d'une asthénie, d'une fatigabilité et d'une dyspnée à l'effort. Elle peut aussi être révélée par des douleurs ou oppressions thoraciques, des lipothymies et des syncopes (signe de gravité), très rarement par une hémoptysie ou une dysphonie (syndrome d'Ortner). L'examen clinique peut révéler un souffle systolique d'insuffisance tricuspide ou diastolique d'insuffisance pulmonaire, un éclat du B2 et des signes d'insuffisance cardiaque droite (œdèmes des membres inférieurs, turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire) [4,8].

1.3.4 Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque est fréquente mais seuls 15% des patients sont symptomatiques [13]. Les signes cliniques pouvant révéler cette atteinte sont les suivants : signes d'insuffisance cardiaque droite et/ou gauche, palpitations, lipothymies, syncopes et douleurs thoraciques (consécutives à l'HTAP), troubles du rythme et/ou de la conduction sur l'électrocardiogramme. L'atteinte péricardique est assez fréquente mais le plus souvent sans conséquence, avec de très rares cas de tamponnades. Il n'y a pas habituellement d'atteinte des troncs coronaires, seule la microcirculation coronaire peut être touchée [4,8].

1.3.5 Atteinte rénale

La crise rénale sclérodermique (CRS) est une complication désormais rare (inférieure à 4%) au cours de la SSc [14]. Les signes cliniques la révélant sont : une hypertension artérielle (HTA), parfois maligne (des formes normotensives sont cependant possibles), une oligurie, une protéinurie, des signes d'insuffisance rénale et de microangiopathie thrombotique. Elle survient plus fréquemment chez les patients ayant une SSc diffuse [4,8].

1.3.6 Atteinte digestive

L'atteinte digestive est fréquente au cours de la SSc et peut concerner l'ensemble du tube digestif :

- L'atteinte œsophagienne : le reflux gastro-œsophagien (RGO) est présent chez 75 à 90% des malades [15]. Une dysphagie doit faire rechercher une complication de type œsophagite peptique, sténose peptique, endobrachyœsophage. Une odynophagie ou des douleurs rétro-sternales peuvent également être rapportées, secondaires aux troubles moteurs œsophagiens ou à une œsophagite.
- L'atteinte gastrique peut être révélée par un syndrome dyspeptique, une satiété précoce, voire une intolérance alimentaire totale, évocateurs d'une gastroparésie et au maximum d'un bézoard. Une hémorragie digestive peut révéler un estomac « pastèque » (gastrite antrale télangiectasique).
- L'atteinte grêlique peut se manifester par de nombreux signes cliniques non spécifiques comme une gêne abdominale, des ballonnements, des nausées et/ou vomissements, des troubles du transit.

- Une pullulation microbienne avec un syndrome de malabsorption peut être révélée par une altération de l'état général (perte de poids) et une diarrhée associée à un syndrome carenciel clinique et/ou biologique.
- Un syndrome de pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC) peut être révélé par des crises de douleurs abdominales diffuses, une constipation et un météorisme d'intensité variable, réalisant des tableaux de syndrome sub-occlusif voire occlusif.
- L'atteinte colique, dont la constipation représente le principal signe clinique, est parfois associée à un météorisme abdominal et peut aboutir à un syndrome occlusif lié à la formation de fécalomes.
- L'atteinte ano-rectale peut entraîner une incontinence fécale, parfois un prolapsus rectal.

Ces atteintes digestives, lorsqu'elles sont présentes, peuvent aboutir à des états de dénutrition, parfois sévères [4,8].

1.3.7 Atteinte musculo-squelettique

Les atteintes musculo-squelettiques sont multiples :

- Atteintes articulaires : il s'agit le plus souvent d'arthralgies et de raideur des doigts, des mains et des poignets. Plus rarement, des arthrites sont observées : environ 10 à 20% des patients ont des synovites cliniques au cours de la SSc [8]. Des déformations articulaires importantes peuvent survenir et s'intriquer avec l'atteinte dermatologique pour induire des déformations complexes et invalidantes.
- Atteintes ténosynoviales : elles entraînent des frictions tendineuses (crépitations à type de « cuir neuf ») qui sont un marqueur de sévérité de la maladie. L'atteinte ténosynoviale peut être à l'origine d'un syndrome du canal carpien.
- Atteintes musculaires : elles vont de simples myalgies à un déficit moteur proximal avec une prévalence très variable en fonction des critères utilisés.
- Atteintes osseuses : des résorptions osseuses à type d'acro-ostéolyse peuvent survenir, touchant principalement les phalanges distales des mains et des pieds. Il existe également un risque accru d'ostéopénie et d'ostéoporose [4,8].

1.4 Epidémiologie descriptive

1.4.1 Généralités

A cause de sa présentation clinique hétérogène et de sa rareté, les données épidémiologiques concernant la SSc ont été difficilement acquises [16]. Celles-ci proviennent d'études issues de centres de références de la maladie ou de registres nationaux de patients sclérodermiques. Ceci explique que les données actuelles soient très variables selon les pays (ethnicité, facteurs génétiques et environnementaux) et selon la méthodologie employée pour la définir au cours des études cliniques (classification provenant des associations de rhumatologues américains et européens ou Classification Internationale des Maladies, la CIM) [16].

1.4.2 Incidence et prévalence

L'incidence de la SSc est en augmentation probablement du fait d'une meilleure connaissance de la maladie par les médecins et de méthodes diagnostiques plus sensibles. Elle est évaluée à 4 à 20 cas par million d'habitants par an [17].

La prévalence de la SSc est estimée à 30 à 240 cas par million d'habitants dans le monde avec des valeurs élevées en Amérique du Nord et en Australie, comparativement au Japon et en Europe [16]. En France elle varie entre 93 cas par million d'habitants dans une étude menée en 2004 dans les départements de l'Isère et de la Savoie [18], 132 cas par million d'habitants dans une étude publiée en 2013 en Lorraine [19] et 158 cas par million habitants dans une étude réalisée en 2004 dans le département de Seine Saint-Denis [20].

1.4.3 Sex-ratio

La maladie touche avec prédilection les femmes avec un sex-ratio de 3 à 8 femmes pour 1 homme. Le pic de la maladie survient entre 40 et 50 ans [21].

1.4.4 Etiologies

La SSc est une affection à composante auto-immune dont la physiopathologie reste mal connue. Cependant, l'apparition de la maladie semble multifactorielle, sous la dépendance de l'action coordonnée de facteurs génétiques et environnementaux [22].

Concernant les facteurs environnementaux, le rôle de la silice est clairement établi (syndrome d'Erasmus) et fait aujourd'hui partie du tableau 25 bis des maladies professionnelles. Le rôle de certains solvants (chlorés, aromatiques) et d'autres agents toxiques (résines époxy, white spirit, cétones, fumées de soudage) est également avancé, sans être pour le moment reconnu [22].

Concernant les facteurs génétiques, certains travaux suggèrent qu'une prédisposition génétique serait nécessaire pour développer la maladie, mais ne serait pas suffisante. Cette prédisposition influencerait sur le type de « profil anticorps ». Il est encore aujourd'hui difficile d'identifier un terrain génétique clair même si l'identification d'une signature d'interféron, de trois auto-anticorps spécifiques (anti-topo-isomérase 1, anti-centromères, anti ARN-polymérase III) et de voies de signalisation multiples (NF-kB, PGDF, TGF- β , CXCL4, etc.) ouvrent la voie vers une meilleure compréhension de la maladie [22].

1.5 Principes du traitement

L'absence de traitement global agissant simultanément sur chacun des différents mécanismes pathogéniques de la SSc rend la prise en charge thérapeutique particulièrement difficile. Le traitement symptomatique représente l'objectif essentiel ; il est fonction du type et de la sévérité des atteintes viscérales. Un traitement de fond peut être proposé en fonction du type de présentation clinique de la SSc et des éventuelles atteintes viscérales. Enfin, les thérapeutiques non pharmacologiques comme la rééducation fonctionnelle peuvent réduire le handicap en rapport avec la SSc mais leur efficacité dépend notamment de l'adhésion du patient au traitement [8].

1.5.1 Traitements des complications viscérales

1.5.1.1 Phénomène de Raynaud et ulcères digitaux

Les mesures préventives sont à privilégier : protection contre le froid et les traumatismes, et sevrage tabagique. L'éviction des médicaments vasoconstricteurs doit être réalisée : bêtabloquants, antimigraineux et décongestionnants nasaux pour les principaux [8].

Les inhibiteurs calciques constituent le traitement de première intention (AMM de la nifédipine) et permettent de réduire le nombre et la sévérité des attaques de PR. Si un ulcère digital (UD) survient, des soins locaux adaptés doivent être réalisés. En cas de surinfection, une antibiothérapie par pristnamycine est en général proposée. Les analogues de la prostacycline par voie intraveineuse (iloprost) sont utilisés dans le traitement curatif d'une ulcération installée. Un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, le bosentan, a une efficacité démontrée en prévention secondaire de la survenue de nouveaux UD en cas de maladie ulcéreuse digitale récidivante [4,8].

1.5.1.2 Hypertension artérielle pulmonaire

L'anticoagulation systématique ne semble pas apporter de réel bénéfice et serait même plutôt délétère du fait de l'augmentation du risque d'hémorragie digestive [8].

Les traitements symptomatiques préconisés sont :

- L'oxygénothérapie, s'il existe une hypoxémie importante : pression partielle en oxygène du sang artériel (PaO₂) inférieure à 60mmHg.
- Les diurétiques de l'anse s'il existe des signes de surcharge cardiaque droite.

Les traitements spécifiques de l'HTAP, qui peuvent être associés de manière combinée ou séquentielle, sont :

- Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (AMM du bosentan et de l'ambrisentan) et/ou les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (AMM du sildénafil et du tadalafil) pour les dyspnées de classe II et III de la NYHA,
- Les analogues des récepteurs de la prostacycline (AMM du selexipag) dans les dyspnées de classe III de la NYHA non suffisamment améliorées par les traitements précédents,
- Les analogues de la prostacycline (AMM de l'epoprosténol en injection intraveineuse continue) pour les dyspnées de classe III et IV de la NYHA.
- La transplantation bi-pulmonaire ou cardio-pulmonaire peut être proposée chez les patients en échec thérapeutique [4,8].

1.5.1.3 Crise rénale sclérodermique

La principale mesure préventive est l'éviction d'une corticothérapie à des doses supérieures à 15 mg/jr de prednisone (ou équivalent), en particulier chez les patients à risque (forme cutanée diffuse, début de la maladie récent, anticorps anti-Scl70 ou anti-ARN polymérase III).

Le traitement curatif a pour enjeu le contrôle de la tension artérielle. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sont la seule classe à avoir démontré une efficacité et à avoir amélioré la survie au cours d'une CRS. Il n'est en revanche pas recommandé de prescrire les IEC en prévention de la survenue d'une CRS [4,8].

1.5.1.4 Atteinte digestive

Les traitements sont fonction de la localisation de l'atteinte digestive :

- Œsophagite et troubles moteurs œsophagiens : en plus des mesures habituelles posturales et alimentaires, l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est recommandée dans le traitement du RGO. Les prokinétiques de l'œsophage, comme le métopropramide ou la dompéridone, peuvent être ajoutés [8].
- Gastroparésie : la prise en charge diététique est toujours nécessaire, un prokinétique (l'érythromycine) peut être associé [8].
- Atteinte grêlique :
 - En cas de POIC, le traitement repose sur un analogue de la somatostatine, l'octréotide [8].
 - En cas de pullulation microbienne, un traitement antibiotique doit être proposé à base d'amoxicilline, de quinolones ou de cyclines. Dans les atteintes chroniques, une antibiothérapie séquentielle peut être proposée [8].
- Atteinte colique : le traitement repose sur les mesures hygiéno-diététiques associées aux laxatifs et lavements évacuateurs en cas de constipation opiniâtre.
- Atteinte ano-rectale : en fonction des résultats de la manométrie ano-rectale, une rééducation par biofeedback peut être proposée [4,8].

1.5.1.5 Atteinte locomotrice

Les traitements varient en fonction de la structure anatomique touchée :

- Les arthralgies et arthrites peuvent nécessiter, en cas d'inefficacité des antalgiques usuels, un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou une corticothérapie à faible dose (maximum de 10 mg par jour de prednisone). En dernier recours, un traitement par méthotrexate à 0.3 mg/kg par semaine peut être instauré [8].
- En cas de myosite, authentifiée en imagerie et idéalement documentée histologiquement, le traitement repose sur une corticothérapie à doses élevées, associée au méthotrexate, et éventuellement à un traitement par immunoglobulines intraveineuses [4,8].

1.5.2 Traitements de fond

1.5.2.1 Immunosuppresseurs

Les traitements immunosuppresseurs doivent être réservés aux SSc diffuses de diagnostic récent (moins de 3 à 5 ans) et/ou aux patients ayant une PID évolutive.

La corticothérapie par voie générale peut apporter un bénéfice dans les cas de SSc aiguës œdémateuses, dans les manifestations articulaires inflammatoires et les myopathies inflammatoires. Cependant, le risque accru de CRS doit en limiter l'utilisation à des doses inférieures à 15 mg par jour de prednisone [4,8].

Le méthotrexate est recommandé par l'EULAR comme traitement des formes précoces de SSc cutanées diffuses à la dose de 0.3 mg/kg par semaine. Il sera d'autant plus utilisé si le patient a une arthrite et/ou une myosite [4,8].

Le mycophénolate mofétil (MMF) est également recommandé par l'EULAR dans le traitement des formes diffuses précoces de SSc [4,8].

L'EULAR recommande l'utilisation du cyclophosphamide par voie orale ou en bolus intraveineux, pendant un an, dans la prise en charge de la PID de la SSc, avec un relais par MMF ou azathioprine. Dans les atteintes cutanées diffuses et précoces, le méthotrexate et le MMF sont préférés au cyclophosphamide en l'absence de PID aggravative [4].

1.5.2.2 Biothérapies

Les traitements ciblés sont généralement des AC monoclonaux permettant de cibler une cellule clé de l'immunité/inflammation (lymphocyte T ou B) ou une cytokine (ex : IL-6). Ils ont une autorisation dans d'autres maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus systémique. Ces molécules sont en cours de développement dans la SSc, n'ont pas d'autorisation spécifique dans cette maladie et ne sont donc pas recommandés actuellement [8].

1.5.2.3 Autogreffe de cellules souches périphériques

L'autogreffe de cellules souches périphériques précédée d'un conditionnement par cyclophosphamide, sérum anti-lymphocytaire et corticoïdes a été comparée aux perfusions mensuelles de cyclophosphamide dans les études ASTIS, ASSIST et SCOT [4]. La survie sans événement clinique (décès ou défaillance viscérale grave) était meilleure dans le bras autogreffe, avec cependant, à court terme, une morbi-mortalité plus importante liée à la procédure [4].

1.6 Evolution et survie de la maladie

1.6.1 Evolution

L'évolution et le pronostic de la maladie sont très variables et dépendent de la forme cutanée de SSc ainsi que de la présence d'atteintes viscérales. Les SSc cutanées diffuses sont caractérisées par des lésions cutanées rapidement évolutives, d'extension maximale en 1 à 5 ans après l'apparition du premier signe clinique en dehors du PR. Dans ces formes, des manifestations viscérales apparaissent surtout dans les 3 à 5 premières années sous la forme d'atteintes musculaires, digestives, d'une crise rénale, d'une PID et/ou d'une atteinte cardiaque. Au-delà de cette période, d'autres manifestations viscérales peuvent apparaître, en particulier une HTAP. Les SSc cutanées limitées entraînent plus rarement des manifestations viscérales mais peuvent se compliquer d'une HTAP ainsi que de manifestations digestives sévères au cours de leur évolution [8].

1.6.2 Survie

La survie globale des patients atteints de sclérodémie systémique est de l'ordre de 75 à 80% à cinq ans, 55% à dix ans, 35 à 40% à quinze ans et 23 à 30% à vingt ans [23].

Ce pronostic varie en fonction de l'extension cutanée [24] : la mortalité est plus élevée dans les formes cutanées diffuses que dans les formes cutanées limitées de la maladie. Les facteurs associés à un risque de décès plus élevé sont : l'âge avancé au diagnostic, le sexe masculin, l'atteinte cutanée diffuse, les atteintes viscérales pulmonaires, cardiaques, ou rénales. C'est surtout l'atteinte pulmonaire qui

conditionne le pronostic : la survie à cinq ans est supérieure à 90% en l'absence de PID et de l'ordre de 70% en cas de PID [4]. Concernant l'HTAP, le pronostic est sombre lorsqu'elle est présente avec une survie de 81% à un an, de 64% à deux ans et de 52% à trois ans selon une récente méta-analyse [25]. Les autoanticorps ont aussi une valeur pronostique : la survie à dix ans est de 93% en présence d'anticorps anti-centromères, de 66% en présence d'anti-topoisomérases I et de 30% en présence d'anti-ARN polymérase III [4]. L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) a transformé le pronostic des CRS qui demeurent une importante cause de mortalité, de l'ordre de 18 à 36% au cours de la première année [4].

2 Cancers

2.1 Définitions

Le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme et caractérisées par la transformation de cellules devenant anormales, se multipliant de façon incontrôlée et pouvant envahir les tissus environnant ou plus à distance via la circulation sanguine et lymphatique pour former des métastases [26,27].

Le tissu cancéreux est composé de :

- Cellules tumorales, anormales et proliférantes
- Stroma, tissu de soutien composé de cellules conjonctives (fibroblastes ou myofibroblastes), et de substance extracellulaire [28].

2.2 Processus de cancérogénèse

Le processus de cancérogénèse comporte trois étapes [29] :

Une première étape d'initiation est caractérisée par la survenue de lésions génétiques au sein de cellules normales, qui acquièrent alors un phénotype de cellules malignes : c'est la transformation cellulaire. Cette étape est induite par l'action sur le génome d'agents carcinogènes et favorisée par la présence d'agents co-carcinogènes.

Une deuxième étape de promotion est le résultat d'un faisceau d'interactions entre des facteurs de croissances et leurs récepteurs. Il en résulte une perte de l'homéostasie tissulaire avec acquisition d'une autonomie de fonctionnement des cellules tumorales engendrant une prolifération importante et indéfinie de celles-ci (immortalisation). Ces cellules tumorales dérivent dans la grande majorité des cas d'une seule cellule (monoclonale).

La troisième étape d'invasion est subdivisée en trois phases : extension locale, régionale puis métastatique.

- L'extension locale initiale est favorisée par les caractéristiques spécifiques des cellules cancéreuses : mobilité accrue, perte de l'inhibition de contact, moindre cohésion intercellulaire. Des substances favorisant cette progression sont sécrétées : il s'agit de facteurs d'angiogénèse, de facteurs toxiques induisant une nécrose tissulaire, de facteurs protéolytiques à l'origine d'une destruction de l'élastine et du collagène, d'une activation des phénomènes de lyse locale.

- L'extension régionale résulte de facteurs mécaniques (compression tumorale sur les organes de voisinage) et de modifications de la vascularisation régionale.
- L'extension métastatique repose le plus souvent sur deux voies de dissémination principales :
 - Dissémination lymphatique : les cellules tumorales atteignent le premier relais ganglionnaire, puis le canal thoracique et rejoignent la circulation sanguine.
 - Dissémination hématogène : les cellules tumorales circulent par la grande circulation artérielle à partir du poumon, ou par voie veineuse à travers le système cave jusqu'au poumon et à travers le système porte jusqu'au foie.

2.3 Classification des cancers

La classification des tumeurs est fondée sur leur organe ou tissu d'origine mais aussi sur leur type histologique. En effet, l'ensemble des composants de chaque tumeur (cellules tumorales et stroma) est responsable d'aspects particuliers regroupés par types histologiques. Les tumeurs d'un même type présentent des critères histologiques communs, définis dans les manuels d'histopathologie (notamment par l'OMS, Organisation Mondiale de la Santé). Certains types de tumeurs ont une évolutivité particulière, une extension préférentielle et une sensibilité au traitement plus ou moins importante [30]. Les différents types histologiques sont résumés dans le Tableau 1.

Tableau 1 - Les différents types histologiques associés aux cancers (d'après [30])

Tissu d'origine	Tumeurs malignes
Tissu épithélial Malpighien	Carcinome épidermoïde Carcinome basocellulaire
Transitionnel (urothélium)	Carcinome transitionnel
Glandulaire	Adénocarcinome
Tissu conjonctif commun	
Fibrocytaire	Fibrosarcome
Histiocytaire	Histiocytome malin fibreux
Tissu conjonctif spécialisé	
Adipeux	Liposarcome
Musculaire lisse	Léiomyosarcome
Musculaire strié	Rhabdomyosarcome
Vasculaire	Angiosarcome
Cartilagineux	Chondrosarcome
Osseux	Ostéosarcome
Tissu hématopoïétique	
Lymphoïde	Lymphomes
Myéloïde	Syndromes myéloprolifératifs
Tissu nerveux	
Nerf périphérique	Schwannome malin
Tissu de soutien du SNC	Glioblastome
Tissu mésothélial	Mésothéliome malin
Tissu mélanique	Mélanome
Tissu germinal et embryonnaire	
Gonies	Séminome Dysgerminome
Sac vitellin	Tumeurs du sac vitellin
Placenta	Choriocarcinome
Disque embryonnaire	Carcinome embryonnaire
Complexe (pluritissulaires)	Tératome immature, mixte ou mature
A différenciation de type embryonnaire	Tumeurs du blastème (néphroblastome, neuroblastome)

2.4 Epidémiologie

2.4.1 Incidence

On estime à 382 000 le nombre de nouveaux cas de cancers diagnostiqués en 2018 en France métropolitaine (204 600 hommes et 177 400 femmes), soit des Taux Standardisés Monde (TSM) respectifs de 330,2 et 274,0 pour 100 000 personnes.années [31].

Chez l'homme, le cancer de la prostate (50 430 cas) occupe le premier rang du nombre de cas incidents estimés en 2018, suivi par le cancer du poumon (31 231 cas) et le cancer du côlon et du rectum (23 216 cas). Chez la femme, le cancer du sein est le plus incident (58 459 cas) des cancers estimés en 2018 devant le cancer du poumon (15 132 cas) et le cancer du côlon et du rectum (20 120 cas) [31].

2.4.2 Age de survenue

L'âge médian au diagnostic est de 68 ans chez l'homme et de 67 ans chez la femme en 2015 [31].

2.4.3 Mortalité

Le nombre de décès par cancer en 2018 est estimé à 157 400 en France métropolitaine : 89 600 chez l'homme et 67 800 chez la femme, soit des TSM respectifs de 123,8 et 72,2 pour 100 000 personnes.années. L'âge médian au décès est de 73 ans chez l'homme et de 77 ans chez la femme [31].

Chez l'homme, le cancer du poumon (22 761 décès) occupe le premier rang du nombre de décès estimés en 2018, devant les cancers du côlon-rectum (9 209 décès) et de la prostate (8 115 décès). Chez la femme, le cancer du sein (12 416 décès) est le plus meurtrier, suivi de près par le cancer du poumon (10 356 décès) et par le cancer du côlon et du rectum (7 908 décès) [31].

2.4.4 Prévalence totale

La prévalence totale des cancers en 2017 est de l'ordre de 3,8 millions de personnes dont 1 844 277 hommes et 1 991 651 femmes en France métropolitaine [31].

3 Cooccurrence sclérodémie systémique et cancers

3.1 Généralités

D'un point de vue chronologique, deux hypothèses sont évoquées dans l'association entre cancers et SSc [32] :

- Dans la première, le diagnostic de cancer est fait avant le diagnostic de SSc ou alors les deux affections sont découvertes de façon simultanée, faisant discuter le caractère paranéoplasique de la SSc.
- Dans la seconde, le cancer survient après plusieurs années d'évolution de la SSc, apparaissant alors comme une possible complication de la maladie ou des traitements reçus.

L'association des néoplasmes avec la sclérodémie systémique a été suspectée de depuis la fin des années cinquante par analogie avec les autres connectivites

pourvoyeuses de cancers, en particulier la polymyosite et la dermatomyosite. Cette association a ensuite été corroborée par la publication de nombreuses observations isolées, revues en 1979 par Talbott et coll [34]. D'autres séries de la littérature avaient également pu apprécier des taux de cancers associés à la SSc supérieurs à la population générale, variant de 3 à 7%, sans pouvoir conclure au-delà de cette constatation [35].

Pour cette raison, des études épidémiologiques ont alors été réalisées et nous aborderons ci-dessous leurs résultats principaux, de manière chronologique, dans trois parties distinctes : les études « historiques », les études représentatives de population ainsi que les revues de la littérature et méta-analyses. Toutes les études rapportées ci-dessous s'intéressent à l'association statistique entre cancers et SSc. Nous n'aborderons pas dans ce travail les études s'intéressant à la physiopathologie.

3.2 Etudes « historiques »

Les premières études épidémiologiques s'intéressant à l'association entre cancers et SSc ont été publiées à partir de la fin des années soixante-dix.

3.2.1 Duncan et Winkelmann (1979)

La première grande étude épidémiologique réalisée fut descriptive, rétrospective et sans cas-témoins, publiée en 1979 par Duncan et Winkelmann [33]. Elle regroupait tous les cas de SSc suivis à l'hôpital Mayo Clinic, situé à Rochester dans l'État du Minnesota, entre les années 1959 et 1975. Au total, 2 141 patients étaient inclus dans l'analyse dont 87 cancers diagnostiqués chez 78 personnes. Un rapport simple de ces cas était réalisé, permettant de calculer un taux de cancer chez les patients atteints de SSc à environ 4%. Les cancers les plus fréquemment retrouvés étaient par ordre de fréquence décroissant : le cancer du sein (23%), les autres cancers gynécologiques (21%), les cancers hématologiques (21%) et les cancers du poumon (11%).

3.2.2 Roumm et Medsger (1985)

La première étude analytique fut réalisée aux États-Unis, dans la région de Pittsburgh, entre les années 1971 et 1982, par Roumm et Medsger [36]. Les données de 262 patients atteints de SSc dont 13 patients cancéreux y ont été analysées et comparées aux données du registre national de cancers de la même zone géographique. Le ratio des cas réellement observés par rapport aux cas attendus, après ajustement sur l'âge et le sexe, était ensuite calculé : il s'agit du ratio standardisé d'incidence (ou SIR pour standardized incidence ratio). Dans cette étude, le SIR tous cancers confondus était augmenté (SIR à 1.81, $p=0.05$), dû principalement à l'augmentation du risque associé au cancer pulmonaire (SIR à 4.4, $p<0.05$). Les SIR en relation avec les autres cancers, en particulier le sein et le système digestif, n'étaient pas augmentés. Il n'était pas retrouvé de différence statistique significative entre les sexes malgré une tendance en faveur des hommes. Une analyse secondaire destinée à mettre en évidence les facteurs de risque de cancer retrouvait la présence accrue de fibrose pulmonaire ($p<0.01$).

3.2.3 Abu-Shakra et al (1993)

Abu-Shakra et al [37] ont analysé rétrospectivement 248 patients provenant d'une cohorte réalisée chez des patients atteints de SSc dans la province de l'Ontario, au Canada, entre les années 1978 et 1992. Le SIR tous cancers confondus était

augmenté à 2.1 [1.52-2.91], ceux du cancer du poumon à 8.3 [7.2-9.6] et ceux du cancer du sein à 6.1 [6.0-6.2]. D'autres localisations néoplasiques retrouvaient une association statistique significative (col utérin, endomètre, cavité orale, mélanome, prostate et séminome) mais avec de très faibles effectifs (un seul cancer pour chacune des localisations). Une analyse secondaire montrait un lien statistique entre la survenue d'un cancer et un âge plus élevé (plus de 50 ans) des patients atteints de SSc avec un OR à 5.23 [1.78-15.33]. Une analyse par sous-groupe d'âge (0-24, 25-49, 50-74, supérieur ou égal à 75 ans) retrouvait une association significative pour toutes les tranches d'âge, hormis celle entre 0 et 24 ans. Une constatation était également faite concernant le délai moyen d'apparition des pathologies néoplasiques au cours de la SSc : neuf ans pour les cancers pulmonaires, contre une seule année pour les cancers du sein.

3.3 Etudes représentatives de populations

Les premières études épidémiologiques présentaient l'inconvénient de ne pas être représentatives de la population puisque l'intégralité des patients provenait de centres de références, ce qui engendrait un biais de sélection et de faibles échantillons.

3.3.1 Rosenthal et al (1995)

La première étude représentative d'une population est suédoise, publiée par Rosenthal et al en 1995 [38]. Cette étude reprenait l'ensemble des patients ayant été diagnostiqué comme ayant une sclérodémie (systémique et localisée) d'après les dossiers informatisés de sorties d'hospitalisations entre les années 1965 et 1983. Les critères diagnostiques utilisés n'étaient pas ceux de l'ACR mais ceux dérivés de différentes versions de la CIM (pour la sclérodémie systémique : codes 710.05 et 710.06 de la CIM-7 utilisée entre 1965 et 1968, codes 734.00, 734.01 et 734.09 de la CIM-8 utilisée entre 1969 et 1983 ; pour les sclérodémies localisées : codes 710.07 et 701.00 de la CIM-8). Les patients disposaient tous d'un numéro national d'enregistrement, permettant un recoupement avec le registre national de cancers suédois qui recensait plus de 98% des cas de cancers du pays (obligation légale). Ainsi, 917 patients avec une sclérodémie systémique et 102 patients avec une sclérodémie localisée étaient inclus, dont 69 cas de cancers diagnostiqués. Le SIR tous cancers confondus était augmenté à 1.5 [1.2-1.9], tout comme le SIR du cancer du poumon à 4.9 [2.8-8.1]. Deux autres localisations retrouvaient un ratio augmenté : les cancers cutanés hors mélanome avec un SIR à 4.2 [1.4-9.8] et le cancer hépatique avec un SIR à 3.3 [1.1-7.6]. Néanmoins, la significativité de ces ratios était à pondérer par le faible nombre de cas de cancers rencontrés au cours de l'étude (seulement cinq cancers cutanés et trois cancers hépatiques, contre 18 cancers pulmonaires). Enfin, une tendance statistique était retrouvée pour les cancers hématologiques, sans significativité cependant, avec un SIR à 2.3 [0.9-4.8]. Les SIR en relation avec les autres cancers, notamment ceux du sein, de l'utérus, de l'ovaire ou de l'œsophage n'étaient pas augmentés ou alors de façon non significative. A noter qu'on ne retrouvait pas d'augmentation du risque de cancer chez les patients atteints de sclérodémie localisée. En outre, la généralisation des résultats à la population entière était difficile du fait de l'acquisition de données provenant exclusivement de séjours hospitaliers.

Dans les années 2000, les études se sont montrées de plus en plus représentatives de la population, avec l'inclusion de patients provenant de séjours hospitaliers mais également de séjours ambulatoires ainsi que de consultations de médecins spécialistes. Elles avaient pour but de mettre en évidence des spécificités de la

maladie qui pourraient orienter sur une meilleure compréhension physiopathologique et une meilleure appréhension des facteurs de risque pour proposer des prises en charge thérapeutiques plus adaptées.

3.3.2 Hill et al (2003)

En 2003, Hill et al publie une autre étude représentative de population, en Australie du sud, de type cohorte prospective [39]. Un registre de patients sclérodermiques est spécifiquement créé en 1993 et inclut de nouveaux patients jusqu'à la fin de l'année 2000. Ceux-ci étaient retrouvés à partir de dossiers informatisés de sorties d'hospitalisation mais également de dossiers ambulatoires de patients provenant de consultations spécialisées (rhumatologues, dermatologues et chirurgiens vasculaires). La validation du diagnostic était faite par la vérification des critères de l'ACR de 1980, en ajoutant la forme particulière que constitue le CREST syndrome. Les formes localisées de sclérodermie étaient exclues. Ainsi, 441 patients atteints de SSc faisaient partie de l'étude et 90 cancers (43 cas avant l'entrée et 47 cas après l'entrée dans le registre) étaient retrouvés via un lien avec le registre national de cancer dédié à l'Australie du Sud. Ces deux registres ont permis le calcul des ratios standardisés d'incidence. Le SIR tous cancers confondus était significativement augmenté à 1.99 [1.46-2.65], tout comme le SIR lié au cancer du poumon à 5.9 [3.05-10.31]. Les SIR des autres cancers fréquents (sein, vessie, prostate) n'étaient pas significativement augmentés malgré parfois une tendance statistique. L'intérêt de cette étude est d'avoir dissocié les sclérodermies en forme cutanée diffuse et limitée selon la classification de LeRoy et al de 1988 [5]. Les SIR associées aux deux catégories prises séparément étaient augmentés mais avec un SIR plus élevé pour les formes diffuses (2.73 [1.31-5.02]) que pour les formes limitées (1.85 [1.23-2.68]). Concernant les facteurs de risque de cancer, les auto-anticorps spécifiques (anti-Scl-70 et anti-centromères) avaient été répertoriés puis analysés. Aucune association statistique n'était retrouvée parmi les 344 patients dont le profil auto-anticorps était connu (test du χ^2 , $p=0.283$ pour les anti-centromères, $p=0.761$ pour les anti-Scl-70).

3.3.3 Chatterjee et al (2005)

En 2005, une autre cohorte représentative de population est réalisée par Chatterjee et al, dans l'État du Michigan, autour de l'aire métropolitaine de la ville de Detroit [40]. Elle regroupait les patients provenant de deux registres locaux : le Michigan Scleroderma Registry qui répertoriait tous les cas de SSc dont le recrutement était multiple (hôpital, cliniques, consultations de rhumatologues) et le Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System (MDCSS) qui regroupait plus de 99% des cas de cancers de l'aire métropolitaine. Les critères diagnostiques étaient ceux de l'ACR de 1980 ainsi que la présence d'au moins trois signes évocateurs d'un CREST syndrome. L'étude, menée entre les années 1973 et 2004, avait permis d'inclure 538 patients dont 45 atteints de nouveaux cancers. Les résultats divergeaient des études précédentes avec un SIR tous cancers confondus non augmenté, à 0.91 [0.66-1.22], suggérant une absence de lien avec la survenue générale de cancers. Les données calculées pour les localisations néoplasiques spécifiques ne mettaient pas en évidence d'augmentation du risque de cancer du poumon (SIR à 1.23 [0.59-2.25]), de cancer du sein (SIR à 0.81 [0.37-1.53]) ou de lymphome non-hodgkinien (SIR à 1.18 [0.14-4.28]) mais un surrisque associé au cancer du foie (SIR à 7.35 [1.52-21.49]). Cette augmentation de risque était cependant à relativiser du fait du faible nombre de cancers hépatiques retrouvés (trois cas) et du large intervalle de confiance. L'intérêt de cette étude provenait de la grande qualité des recueils de données avec une

classification des SSc selon leur présentation clinique (diffuse, limitée ou inconnue), leur statut immunologique (anticorps anti-nucléaires, anti-centromères, anti-Scl-70 et anti-U1-RNP) et les différences ethniques provenant de la population étudiée (blancs, noirs, autres races). Les analyses multivariées comprenant ces critères ne mettaient pas en évidence de différence de risque concernant le sexe, le statut immunologique ou ethnique mais une incidence plus élevée des cancers dans les formes limitées en comparaison aux formes diffuses (OR 1.98, $p=0.042$, test de Fisher). Les seules limites de cette étude étaient l'absence de données concernant les facteurs de confusion (tabagisme, consommation d'alcool, hygiène alimentaire) et le statut sérologique viral (hépatite B ou C) des patients.

3.3.4 Derk et al (2006)

En 2006, une autre cohorte américaine représentative de population est réalisée par Derk et al [41]. De 1987 à 2002, 769 patients (392 formes diffuses et 377 formes limitées) provenant du centre de référence sclérodermique de Philadelphie étaient inclus selon les critères de la classification ACR de 1980. Les cas de cancers étaient recherchés par l'intermédiaire d'un questionnaire détaillé adressé aux patients lors des visites de suivi (tous les trois à six mois) et les cas de cancers étaient confirmés par analyse des dossiers médicaux, communications avec les praticiens référents et évaluation des rapports d'anatomopathologie. Ainsi, 90 cancers étaient diagnostiqués chez 77 patients, dont 62 cas survenant après le diagnostic de SSc. Seuls ces derniers cas furent inclus dans le calcul des SIR. Une augmentation du risque global de cancer était retrouvée avec un SIR à 1.55 [1.16-1.93]. Les SIR les plus significatifs furent retrouvés pour le cancer de l'œsophage et les cancers ORL : respectivement 15.9 [4.2-27.6] et 9.63 [2.97-16.29]. Les SIR associés aux cancers du poumon, de l'ovaire, de la glande thyroïde et des lymphomes non-hodgkinien étaient également augmentés mais non significatifs. Une analyse secondaire comparant les données démographiques des patients atteints de SSc avec et sans cancer fut réalisée ; elle permet de mettre en évidence des différences significatives : patients plus âgés, tabagiques et ayant des antécédents familiaux de cancers parmi les patients sclérodermiques avec cancer.

3.3.5 Olesen et al (2010)

En 2010, une cohorte danoise de grande envergure est publiée par Olesen et al [42]. Cette étude incorpore entre les années 1977 et 2006 un total de 2040 personnes atteintes de SSc provenant du Danish National Registry of Patients, dont 222 cas de cancers étaient rapportés par le Danish Cancer Registry. Les patients atteints de SSc étaient identifiés grâce aux codes spécifiques de la classification internationale des maladies : codes 734.00, 734.01, 734.02, 734.08 et 734.09 de la CIM 8 entre 1977 et 1994 (provenant uniquement de dossiers de sorties d'hospitalisations) et codes M34.0, M34.01, M34.2A, M34.2B, M34.8A, M34.8B et M34.9 de la CIM 10 entre 1994 et 2006 (provenant de dossiers hospitaliers et ambulatoires). Les patients retrouvés étaient inclus dans l'étude si les critères de l'ACR datant de 1980 étaient respectés. Les cas de cancers parmi les patients sclérodermiques étaient recherchés en effectuant le lien entre le numéro national d'enregistrement civil associé à chaque danois et le registre national de cancer. Les codes associés aux cancers provenaient de versions danoises modifiées de la CIM : CIM 7 jusque 1977 et CIM 10 à partir de 1978. Les patients atteints de cancer avant le diagnostic de SSc étaient exclus. Les SIR étaient ensuite calculés pour les patients suivis tout au long de l'étude avec en analyse secondaire l'exclusion des cancers survenus à un an du diagnostic de SSc. Seuls les SIR

provenant de l'analyse secondaire étaient fournis dans la publication de l'étude, afin de limiter le biais de sélection lié à la présence de cancers préexistants ou concomitants. Le SIR des cancers tous types confondus était augmenté à 1.4 [1.2-1.6]. L'originalité de l'étude consistait dans la stratification préalable des cancers en diverses catégories assimilées à de potentiels facteurs de risque : les cancers associés à la consommation d'alcool et de tabac étaient plus fréquents avec une augmentation significative du SIR à 1.6 [1.2-2.0] dont le cancer pulmonaire était le plus représenté (SIR à 2.1 [1.4-3.0]) ; les cancers hématologiques étaient associés à un surrisque (SIR augmenté à 2.5 [1.5-4.0]) avec un ratio élevé individuellement pour les lymphomes non hodgkiniens et les leucémies ; les cancers liés au système immunitaire étaient augmentés avec un SIR à 1.4 [1.0-1.9] mais avec des ratio non significatifs pour les mélanomes et les autres cancers cutanés ; les cancers liés aux hormones sexuelles n'étaient pas associés à un surrisque que ce soit le cancer de la prostate, du sein, des ovaires ou de l'utérus. Le SIR global associé au genre masculin (2.2 [1.7-2.8]) était plus élevé que celui associé au genre féminin (1.3 [1.1-1.6]), sans comparaison statistique réalisée entre les deux.

3.3.6 Kuo et al (2012)

En 2012, une première cohorte est réalisée sur le continent asiatique, à Taïwan, par Kuo et al [43]. Cette étude, réalisée entre les années 1996 et 2008, incluait 2053 patients atteints de SSc, dont 83 cas de cancers survenant après le diagnostic de sclérodémie. Les données provenaient toutes d'un unique registre national d'assurance maladie, the Taiwan National Health Insurance Research Dataset, qui répertoriait les données de 99% de la population ayant un suivi sanitaire. Les cas de SSc et de cancers étaient identifiés par le sous-registre de maladies graves, le Catastrophic Illness Registry, grâce aux codes associés à ces maladies, issus de la CIM 9 : code 7101 pour la SSc et codes 140 à 239 pour les différents cancers. Les ratios d'incidence standardisés ensuite générés retrouvaient un surrisque global de cancer avec un SIR à 1.63 [1.31-2.01]. Concernant les localisations néoplasiques spécifiques, le cancer du poumon était associé au surrisque le plus important avec un SIR à 4.20 [2.67-6.42] ; les cancers ORL et hématologiques présentaient également des ratios significatifs avec des SIR respectifs à 3.67 et 3.50. Il est à noter que les cancers du tractus gastro-intestinal étaient associés à un sous-risque de survenue (SIR à 0.53 [0.26-0.97]), mais d'interprétation difficile dans un contexte de haute prévalence nationale du virus de l'hépatite B. Enfin, l'originalité de l'étude était le calcul de ratios standardisés de mortalité (SMR pour Standardized Mortality Ratio), avec un SMR calculé à 1.5 pour les patients atteints de sclérodémie dans cette étude.

3.3.7 Szekanecz et al (2012)

En 2012, une étude rétrospective cas-témoins est réalisée auprès de patients sclérodermiques suivis au département de Debrecen, en Hongrie [44]. Le diagnostic de SSc était confirmé par la présence des critères ACR de 1980, permettant d'inclure 218 patients dans l'étude. Onze cas de cancers chez dix patients étaient découverts au cours du suivi régulier, validés par les techniques d'imagerie courantes (radiographies, échographie, endoscopie, scanner et IRM) et par confirmation anatomopathologique. Ces cas observés avaient ensuite été comparés au nombre de cas attendus par extrapolation des données provenant du registre national informatisé des maladies, le Health for All database. Le SIR tous cancers confondus était augmenté mais de façon non significative à 1.07 [0.82-1.38]. Les SIR spécifiques associés aux cancers du poumon (8.6), de la peau (26.6), du sein (5.8), du col utérin

(37.0), de l'œsophage (52.5) et des lymphomes (43.4) étaient tous augmentés mais sans mention d'intervalle de confiance.

3.4 Revues systématiques et méta-analyses

Les résultats issus des études épidémiologiques, bien que convergents vers une augmentation globale du risque de cancers, variaient énormément d'une étude à l'autre en ce qui concerne les localisations néoplasiques spécifiques. Ces variations concernaient d'autant plus les cancers moins fréquemment retrouvés et ont motivé la réalisation d'études plus poussées, de type méta-analyses.

3.4.1 Bonifazi et al 2013

Cette étude, réalisée en 2013 par une équipe de chercheurs italiens, constituait la première méta-analyse mondiale réalisée au sujet de l'association entre cancers et SSc [45]. Elle répertoriait 16 études de grande qualité méthodologique sélectionnées parmi 1597 publications provenant des bases de données Medline et Embase : 13 cohortes (dont deux prospectives) [36,38–43,46–49] et trois études cas-témoins [50–52]. Parmi ces études, huit provenaient d'Amérique du nord, quatre d'Europe, deux d'Australie, et deux d'Asie. La méta-analyse était effectuée sur un total de plus de 7000 patients dont 524 cas de cancers, et permettait un calcul de risques relatifs (RR) combinant les odds ratios (OR) des études cas-témoins et les SIR des cohortes. Elle mettait en évidence une augmentation significative du risque de cancer toutes localisations confondues avec un RR à 1.75 [1.41-2.18]. Concernant les localisations spécifiques, il était retrouvé une augmentation significative du risque de cancer du poumon avec un RR à 4.35 [2.08-9.09], des cancers hématologiques avec un RR à 2.24 [1.53-3.29] mais une absence d'association significative avec le cancer du sein avec un RR à 1.05 [0.86-1.29]. Des analyses de sensibilité ont ensuite été réalisées en incluant les études qui contenaient uniquement les cas de cancers survenant après un délai d'un an à partir du diagnostic de SSc, puis en excluant les études étant jugées à risque élevé de biais. Ceci n'a cependant pas affecté la significativité des résultats, confortant l'augmentation globale du risque général de cancers, et l'augmentation du risque spécifique associé aux cancers pulmonaires et hématologiques. Les autres localisations néoplasiques n'avaient pas pu être incluses dans la méta-analyse du fait de cas peu nombreux.

3.4.2 Onishi et al 2013

Une deuxième méta-analyse était publiée en 2013 par Onishi et al [53]. Elle constituait en une revue d'articles publiés entre janvier 1966 et mai 2012, provenant de 5 bases de données différentes : Medline, Scopus, CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), Web Of Science et Cochrane Collaboration. Les critères d'inclusion imposaient aux études d'avoir des données issues de registres de cancers, d'être des cohortes représentatives de population pour l'analyse principale ; ou d'être des études provenant de centres de références mais de grande qualité méthodologique pour l'analyse secondaire. La qualité des études était définie par un score de 0 à 6, reprenant les six critères issus des recommandations du MOOSE (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology) group. Ainsi, sur un total de 6769 articles, six cohortes provenant de pays tous différents (Suède, Ecosse, Australie, Etats-Unis, Danemark et Taiwan) étaient incluses [38–40,42,43,54]. Des SIR combinés étaient ainsi calculés en regroupant les SIR obtenus dans les différentes études par le biais d'un modèle à effets aléatoires. Le SIR combiné tous cancers

confondus était augmenté de façon significative à 1.41 [1.18-1.68], mais avec une hétérogénéité significative mesurée par le test d'incohérence ($I^2=69.3\%$, $p=0.01$). La stratification basée sur le sexe permettait d'éliminer cette hétérogénéité et retrouvait une augmentation significative des SIR dans les deux sexes (1.85 chez les hommes [1.49-2.31] et 1.33 chez les femmes [1.18-1.49]) avec une augmentation significativement plus importante chez les hommes ($p<0.01$). La stratification, basée sur le temps séparant la découverte du cancer et le début de la SSc, retrouvait une augmentation du SIR combiné dans les deux catégories analysées ; le surrisque de développer un cancer était cependant plus important dans les cas survenant dans les 12 mois suivant le diagnostic de SSc (SIR combiné à 2.79 [1.81-4.31], que dans les cas survenant après un délai d'au-moins 12 mois suivant le diagnostic de SSc (SIR combiné à 1.40 [1.22-1.61]) ($p=0.003$). La stratification par rapport au type de SSc (forme cutanée diffuse ou cutanée limitée) n'apportait pas de différence significative. Enfin, concernant les sites spécifiques, le surrisque de cancer était associé de façon significative aux localisations pulmonaires (SIR à 3.18), hépatiques (SIR à 4.36), hématologiques (SIR à 2.57) dont les LNH (SIR à 2.26) et les leucémies (SIR à 2.75), et vésicales (SIR à 2.00). L'analyse secondaire était réalisée sur un total de 15 études, dont neuf issues de centre de références, ajoutées aux six cohortes. Elle retrouvait globalement des SIR combinés confirmant la significativité des résultats de la première analyse, mais avec des valeurs supérieures. Seul le cancer de l'œsophage présentait une association différente avec un surrisque important : SIR combiné à 9.59 [2.10-43.88].

3.4.3 Zhang et al 2013

Une troisième méta-analyse était publiée en 2013 par Zhang et al [55]. Elle passait en revue les études s'intéressant à l'association entre SSc et cancers, réalisées entre 1995 et 2012. Les critères d'inclusion étaient les suivants : des études épidémiologiques de tout type présentant des critères bien définis de SSc, comprenant des échantillons de plus de 200 patients et dont les SIR avec leurs intervalles de confiance à 95% devaient être mentionnés ou calculables. Une sélection de sept études [38–43,56] provenant de zones géographiques très variées (Etats-Unis, Australie, Suède, Danemark, Taiwan et Japon) était ainsi réalisée, rassemblant au total 7183 patients atteints de SSc. Les SIR de chaque étude étaient combinés à l'aide d'un modèle à effets aléatoires et aboutissaient au calcul de SIR combinés pour quatre types de cancers (pulmonaire, mammaire, hématologique et LNH). Les résultats mettaient en évidence un surrisque significatif de survenue des cancers pulmonaires (SIR 3.14 [2.02-4.89]), hématologiques (SIR 2.57 [1.79-3.68]) et du LNH spécifiquement (SIR 2.75 [1.42-5.33]). Le cancer du sein n'était pas associé à une augmentation significative de survenue (SIR 1.09 [0.86-1.38]). Une hétérogénéité significative était calculée pour les cancers du poumon par le test d'incohérence (I^2 à 77%), corrigée par une stratification sur le sexe, et mettait en évidence un surrisque présenté par les hommes (SIR 4.32 [2.83-6.59]) par rapport aux femmes (SIR 2.94 [1.86-4.64]) pour ce type de cancer. Aucun biais de publication n'était calculé.

3.5 Résumé des associations statistiques retrouvées

Deux tableaux ci-après viennent résumer l'ensemble des SIR retrouvés par les différentes études analysées précédemment (Tableau 2 et Tableau 3).

3.5.1 Cancers principaux

**Tableau 2 - Association statistique entre SSc et cancers principaux (exprimés en SIR, sauf indication contraire)
LNH : lymphome non-hodgkinien ; L : leucémie ; NS : non-significatif**

	Overall cancer	Cancer poumons	Cancers hémato	Cancer du sein	Cancer gastro-intestinal
Onishi 2013 [53]	1.41 [1.18-1.68]	3.18 [2.09-4.85]	2.57 [1.79-3.68] all 2.26 [1.21-4.23] LNH 2.75 [1.32-5.73] L	1.10 [0.85-1.42]	0.61 [0.35-1.08]
Zhang 2013 [55]	-	3.14 [2.02-4.89]	2.57 [1.79-3.68] all 2.75 [1.42-5.33] LNH	1.09 [0.86-1.38]	-
Bonifazi 2013 [45]	RR 1.75 [1.41-2.18]	RR 4.35 [2.08-9.09]	RR 2.24 [1.53-3.29]	RR 1.05 [0.86-1.29]	-
Szekanecz 2012 [44]	1.07 [0.82-1.38]	8.6	43.4 lymphoma	5.8	52.5 oesophagus
Kuo 2012 [43]	1.63 [1.31-2.01]	4.20 [2.67-6.42]	3.50 [1.53-6.92]	1.38 [0.72-2.39]	0.53 [0.26-0.97]
Olesen 2010 [42]	1.4 [1.2-1.6]	2.2 [1.5-3.2]	2.5 [1.5-4.0] all 2.5 [1.2-4.6] LNH 2.9 [1.2-6.0] L	1.0 [0.7-1.5]	0.9 [0.4-1.8] colon 0.4 [0.1-1.6] rectum 2.0 [0.2-7.1] oesophagus
Derk 2006 [41]	1.55 [1.16-1.93]	1.55 [0.54-2.56]	19.04 [0.38-37.7] male LNH	0.99 [0.41-1.57]	0.76 [-0.09-1.61] colon 15.9 [4.2-27.6] oesophagus
Chatterjee 2005 [40]	0,91 [0.66-1.22]	1.23 [0,59-2.25]	1,18 [0.14-4.28] LNH	0.81 [0.37-1.53]	-
Hill 2003 [39]	1.99 [1.46-2.65]	5.9 [3.05-10.31]	1.15 [0.14-4.14]	1.62 [0.7-3.19]	0.92 [0.25-2.36]
Rosenthal 1995 [38]	1.5 [1.2-1.9]	4.9 [2.8-8.1]	2.3 [0.9-4.8]	1.1 [0.5-2.1]	0 [0-10.6] oesophagus
Abu-Shakra 1993 [37]	2.1 [1.52-2.91]	8.3 [7.2-9.6]	-	6.1 [6.0-6.2]	-
Roumm 1985 [36]	1.81 (p=0.05)	4.4 (p<0.05)	-	0.62 (NS)	0.92 (NS)

3.5.2 Autres cancers

Tableau 3 - Association statistique entre SSc et autres cancers (exprimés en SIR)

	Cancers cutanés	Cancer hépatique	Cancer ORL	Cancer vessie	Cancer prostate	Cancer gynéco
Onishi 2013 [53]	2.14 [0.69-6.65] non melanoma	4.36 [2.00-9.51]	-	2.00 [1.06-3.77]	1.62 [0.75-3.47]	1.33 [0.78-2.24] cervix uteri 0.88 [0.36-2.12] corpus uteri
Zhang 2013 [55]	-	-	-	-	-	-
Bonifazi 2013 [45]	-	-	-	-	-	-
Szekanecz 2012 [44]	26.6	-	-	-	-	37.0 cervix uteri
Kuo 2012 [43]	-	-	3.67 [1.83-6.56]	-	-	1.00 [0.32-2.41] cervix uteri
Olesen 2010 [42]	1.7 [0.6-3.6] melanoma 1.3 [0.9-1.9] nonmelanoma	-	-	1.7 [0.8-3.4]	1.0 [0.2-2.8]	1.0 [0.3-2.5] ovary 0.8 [0.2-2.0] uterus
Derk 2006 [41]	-	-	9.63 [2.97-16.29]	-	-	-
Chatterjee 2005 [40]	-	7.35 [1.52-21.49]	-	-	1.23 [0.25-2.23]	1.37 [0.28-4.01] cervix uteri
Hill 2003 [39]	-	-	-	3.42 [0.71-9.99]	2.41 [0.5-7.03]	-
Rosenthal 1995 [38]	4.2 [1.4-9.8]	3.3 [1.1-7.6]	-	-	-	1.0 [0.2-3.1] uterus
Abu-Shakra 1993 [37]	3.3 [2.9-3.8] melanoma	-	3.8 [3.3-4.3]	-	4.7 [4.2-5.2]	3,1 [2.7-3.6] cervix uteri 6.0 [5.8-6.2] endometrial
Roumm 1985 [36]	-	-	-	-	-	-

4 Objectif du travail

4.1 Résumé du contexte

La SSc est une maladie rare du tissu conjonctif, dont la physiopathologie reste complexe. Malgré cela, les manifestations cliniques de la maladie sont mieux appréhendées et son pronostic s'est amélioré durant les dernières décennies [57]. Le traitement des CRS par les IEC, le dépistage et la prise en charge précoce des PID ont modifié son évolution [4]. Cependant, la SSc présente un ratio de mortalité toujours élevé comparativement à la population générale [43].

La survenue des pathologies néoplasiques chez les patients atteints de SSc a fait l'objet de nombreux travaux. Suspectées depuis le début des années cinquante [33], elles se voient confirmées par la réalisation de plusieurs études épidémiologiques de qualité et d'effectifs croissants [36–39,41–43,45,53]. Il apparaît que les patients atteints de SSc sont plus fréquemment touchés par les cancers de manière globale, même si des résultats discordants demeurent concernant les localisations spécifiques.

4.2 Inconnue

L'analyse de la littérature montre une fréquence augmentée des cancers chez les patients atteints de sclérodémie systémique. Cette constatation ne suffit pas à déduire l'existence et le sens du lien de causalité. Ces études présentent cependant plusieurs défauts :

- Elles sont pour la plupart réalisées sur de petits effectifs, bien qu'en contrepartie dans la plupart des études, les cas de SSc comme de cancers sont bien validés.
- Les ratios d'incidence standardisés, lorsqu'ils sont calculés, le sont par comparaison à des données épidémiologiques agrégées au sujet de la population générale. Le paradoxe est alors que l'incidence, mesurée précisément, est comparée à une incidence basale, elle-même fortement sujette à erreurs. Ces ratios d'incidence standardisés ne sont donc pas nécessairement fiables.
- Dans tous les cas, les patients atteints d'une SSc font l'objet d'un bilan approfondi, ce qui pourrait amener à mieux détecter leurs cancers que dans la population générale, et donc à surestimer les ratios d'incidence standardisés.

4.3 Objectif

Nous souhaitons à terme mener une étude en grandes bases de données, permettant une estimation du risque de cancers (potentiellement inexacte) de la même manière chez les patients atteints de SSc, et chez des patients indemnes de SSc. De la sorte, le risque relatif ainsi calculé devrait être affecté d'un biais non-différentiel.

La première phase de cette étude consistera en une analyse descriptive des patients chez lesquels une SSc est diagnostiquée, en s'attachant en particulier à décrire les cancers dont ils sont atteints. Pour cela nous utiliserons la base de données du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) qui répertorie tous les dossiers de patients ayant réalisé un séjour hospitalier dans un établissement de santé français, qu'il soit public ou privé.

Article en Anglais

1 Introduction

1.1 Systemic sclerosis

Systemic sclerosis (SSc) is a rare connective tissue disease involving internal organs, including skin, lungs, heart, kidneys and gastrointestinal tract [4,45,53].

The first classification criteria were proposed in 1980 by the American College of Rheumatology (ACR) [1,6] later coexisting with the 1988 classification by LeRoy et al. distinguishing two groups according to skin involvement [5]. **Limited SSc** mainly involved hands and face, while **diffuse SSc** extended above elbows and knees. Identification of autoantibodies and nailfold capillaroscopy allowed the refinement of this classification in 2001 [7], defining **SSc sine scleroderma** as a new entity not involving skin. Epidemiologic studies mostly used these classifications [39–42,44,53]. Classification criteria were last revised in 2013 [58]. SSc can also be encoded using the International Classification of Diseases (ICD). However, due to changing definitions, retrospective data analyzed with such codes should be interpreted with caution [38,42,43].

As SSc is a rare disease, few and contradictory data exist on its prevalence and incidence. Its prevalence is estimated between 30 and 240 per million inhabitants and appears to be higher in North America and Australia as compared to Europe and Japan [16]. In France, it ranges from 93 to 158 cases per million inhabitants [18–20]. SSc occurs more frequently in women, with a sex ratio of 0.25, and a peak of incidence is observed between 40 and 50 years [21].

SSc carries an increased risk of death compared with the general population, with standardized mortality ratios ranging from 1.5 to 7.2 [59]. Severe organ involvements include lungs (with interstitial lung disease -ILD- and pulmonary arterial hypertension -PAH), heart (with heart failure and arrhythmia), and kidneys (with scleroderma renal crisis -SRC) [57]. A higher mortality rate is observed in diffuse forms and elderly patients [16]. While attributable mortality tends to decrease over the years, both physicians and patients become more concerned by the increased risk of cancer [57].

1.2 Association of SSc with malignancy

In the 1970s, case reports and series suggested an increased cancer incidence in SSc patients [33–35].

Several epidemiological studies suggested an increased overall risk of cancer [36,38,39,41–43], despite with highly variable standardized incidence ratios (SIR), whereas one study did not [40]. Two of the three meta-analyses performed confirmed this increased risk [45,53].

SSc was found to be associated with an increased risk of lung cancer in 8 [36,38,39,42,43,45,53,55] out of 10 studies [40,41], hematological cancers (especially non-Hodgkin lymphoma -NHL- and leukemia) in 5 [42,43,45,53,55] out of 7 studies

[38,39]. Cancers involving liver [38,40,53] or Ear Nose and Throat (ENT) [41,43] were also more frequently observed although with fewer reported cases.

Skin cancers [38,42,53] and bladder cancers [39,42,53] showed conflicting results.

Conversely, SSc did not seem to increase the incidence of other cancer localizations: breast cancer [36,38–43,45,53,55] and other gynecological cancers [38,40,42,43,53], gastro-intestinal cancers [36,38,39,42,53] (with even a possibly decreased risk [43]; except [41]) and prostate cancer [38,40,42,53].

Two other studies reported much higher incidence ratios in many different cancers [37,44], but their results are questionable.

1.3 Objective

The objective of this study was to describe the clinical characteristics, main diagnostic procedures, and associated diseases (including cancer), of SSc patients, by secondary use of a nationwide discharge summary database.

2 Material and methods

2.1 Study design

We performed an observational historical cohort study, by reusing data extracted from the PMSI database. The PMSI database consists of data collected prospectively from discharge reports of all patients admitted to nonprofit or for-profit acute care hospitals in France. The data collection is mandatory and exhaustive, and is the basis of hospital funding.

The PMSI database provides with individual administrative data, demographic data, diagnoses, and diagnostic or therapeutic procedures.

Diagnoses are encoded using the French version of the 10th International Classification of Diseases (ICD-10), as primary or secondary diagnoses. Therapeutic and diagnostic procedures are encoded using a French terminology, the CCAM.

A unique identification number is available for each patient, and enables to link all his hospital stays, even when the patient is admitted into another healthcare facility.

The present study was allowed by the CNIL, the French National Commission for Information Technology and Freedom. Data were anonymized prior to analysis.

2.2 Study population

All the hospital stays from January 1st, 2008 to December 31st, 2014 with a diagnosis of systemic sclerosis (M34* ICD-10 code) were included. We did not consider patients having only a code of localized form, such as L94.0 and P83.8 ICD-10 codes. The corresponding patients were included, if they were aged 18 to 99 years at the admission. Those patients were followed up until the end of the study period or until death.

This study consisted of 3 analyses, using 2 different cohorts of patients, defined as follows (Figure 8 and Figure 9).

Patients with a first hospital admission in relation with SSc composed **Cohort A**. For that purpose, we used a 3-year washout period, and included only the patients who had a first admission between 2011 and 2014, and who did not have any admission containing an SSc-related code between 2008 and 2010. This cohort allowed two analyses (Figure 8).

Analysis A1 consisted of describing characteristics of these patients during their first hospital stay in which SSc was diagnosed.

Analysis A2 consisted of describing the medical history of these patients through hospital stays 3 years prior to the first hospital stay in which SSc was diagnosed.

Cohort B is a subset of cohort A, including only the patients who had a first admission with SSc between 2011 and 2013. It allowed to perform **analysis B**, which consisted of describing the data collected during the first year of patients' follow-up (including the first SSc stay) (Figure 8).

For each of the 3 analyses defined before, descriptive statistics are provided, as described hereafter. Some of those descriptive statistics relate to cancer prevalence.

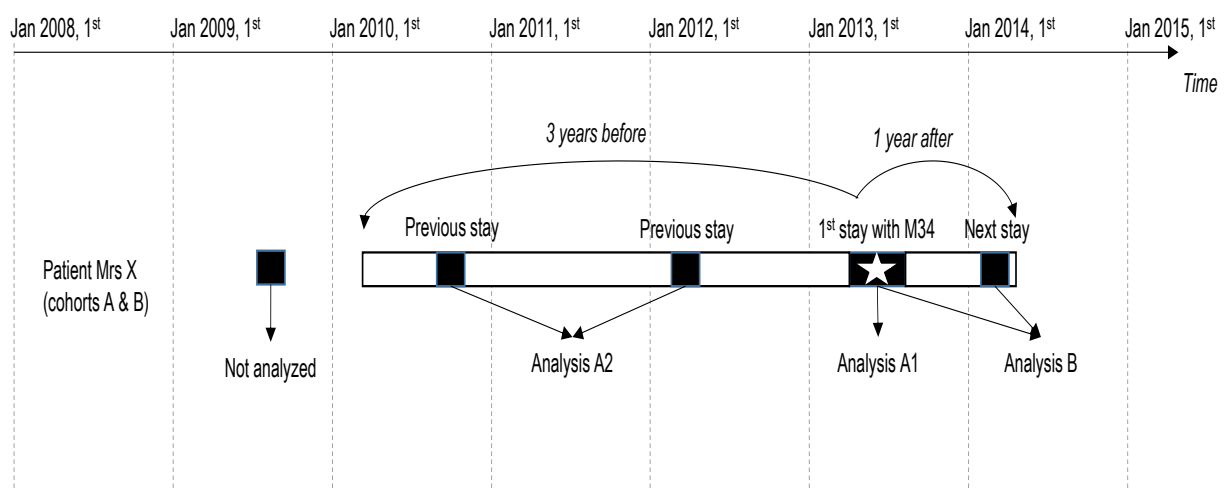


Figure 8. Inclusion of patients and stays in analyses A1, A2 and B

2.3 Study variables

The following data were collected for each inpatient stay included in the study: age, sex, ICD-10 diagnostic codes, CCAM procedure codes, hospital identifier, length of stay (LOS calculated in days, with LOS=1 for ambulatory stays), admission mode and discharge mode.

Administrative variables, ICD-10 codes and CCAM codes were mapped to clinically and epidemiologically relevant categories. Those categories are presented in the results.

Incidence rates were computed according to the French annual population census data [60].

2.4 Statistical analysis

Descriptive statistics were computed for the variables of interest. For continuous variables, means and standard deviations (SD) were reported when variables

distributions were symmetric. Median, first and third quartiles (Q1-Q3) were presented when variables distributions were asymmetric. We computed 95% confidence intervals (95CI) by mean of the central limit theorem. For discrete variables, numbers of cases and percentages were reported with 95CI calculated using the binomial distribution.

The Welch two samples T-test and the analysis of variance (ANOVA) were performed to compare means. The Chi-square test or Fischer's exact test were used, depending on the situation, to compare categorical variables.

All tests were two-tailed and a p value under 0.05 was considered statistically significant. P values under 1.10^{-10} were reported as "p=0".

Statistical analysis was performed using R version 3.3.2

3 Results

3.1 Overview

We identified 17,637 patients with systemic sclerosis in the PMSI database from 2008 to 2014. Of these, 7752 patients were included in Cohort A. Analysis A1 involved 7752 patients with 7752 stays, whereas analysis A2 involved 5290 patients with 18,610 stays, and 2462 patients with no stay. Analysis B, performed from Cohort B, involved 5914 patients with 17,151 stays (Figure 8 and Figure 9).

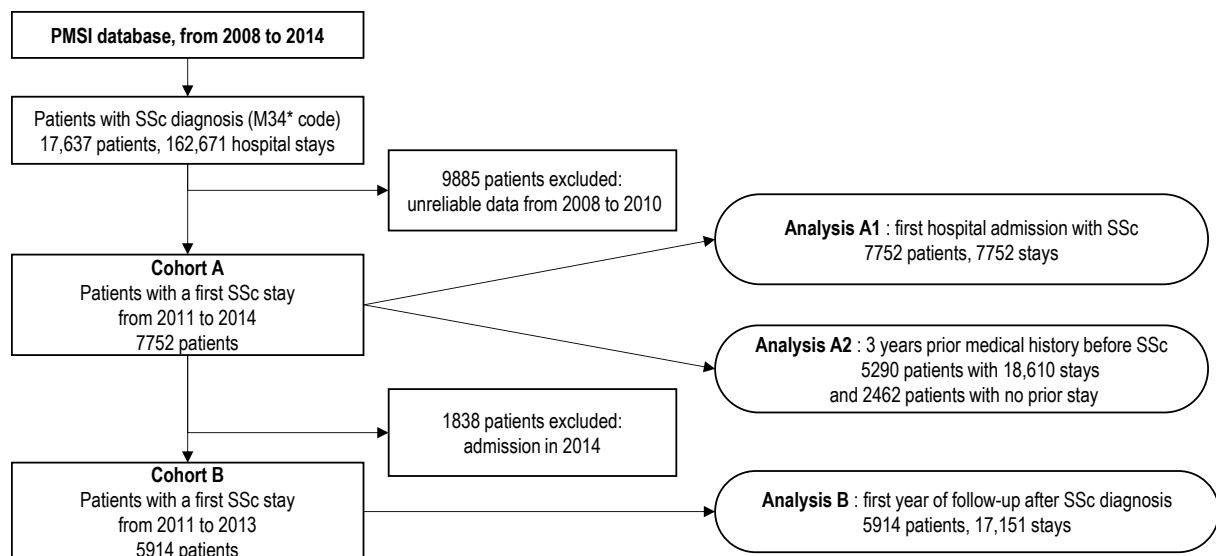


Figure 9 - Flowchart

3.2 Analysis A1: First hospital admission in relation with SSc

The number of new cases of SSc annually detected by the study was: 1977 patients in 2011, 1982 patients in 2012, 1955 patients in 2013 and 1838 patients in 2014. The overall incidence rate was 29.9 new cases/million/year during the study period.

Among the 7752 patients included, 6185 (79.8%) were women (Figure 10). The mean age was 59.5 years (SD=16) and did not significantly differ between men and women (p=0.84), nor according to the year of inclusion (p=0.06). Age categories were

distributed as follows: 973 (12.5%) patients aged 18 to 40 years, 2813 (36.3%) patients aged 40 to 60 years, 3153 (40.7%) patients aged 60 to 80 years, and 813 (10.5%) patients aged 80 to 100 years.

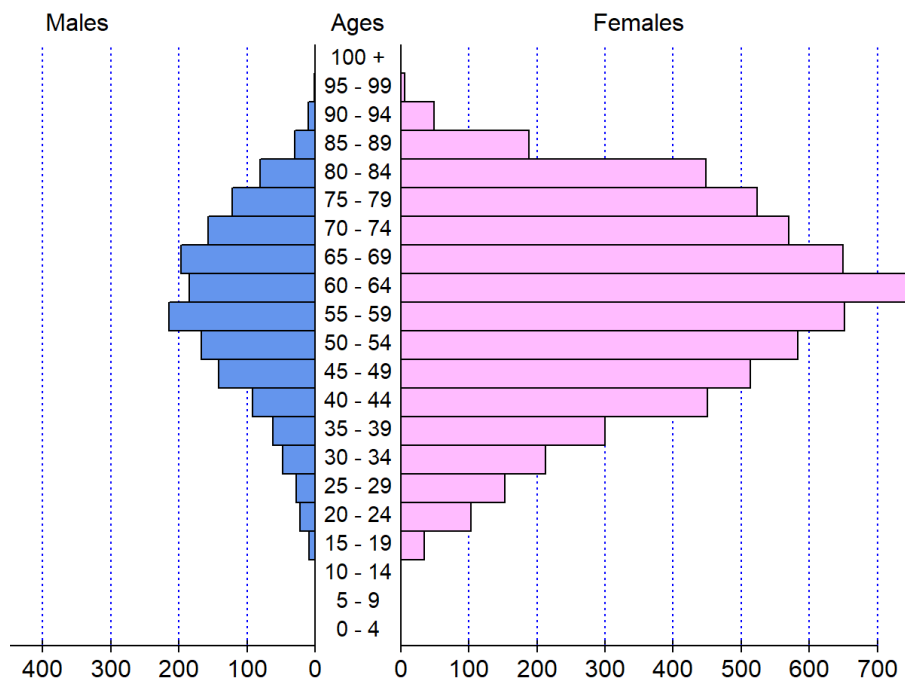


Figure 10 - Age pyramid

Regarding patient flow, 7591 (97.9%) patients were admitted from home, and 999 of them (12.9%) were admitted through emergency department. Patients were more likely to be admitted in nonprofit healthcare facilities (7440 patients, 96%). This proportion did not significantly change over time ($p=0.07$). Ambulatory stays accounted for 3227 (41.6%) of hospital stays. This proportion was higher in nonprofit hospitals (42.0% versus 32.7%, $p=0.001$). There were significantly more ambulatory stays in younger patients (50.1% for 18-40 years, and 48.1% for 40-60 years) than in older ones (39.0% for 60-80 years and 19.1% for 80-100 years, $p=0$). The median length of stay was 3 days (Q1-Q3: 1-7).

During the first hospital stay, the following diagnostic codes were found: "M349" (SSc without precision) for 2987 patients (38.5%), "M341" (CREST syndrome) for 2017 patients (26.0%), "M340" (progressive SSc) for 1573 patients (20.3%), and "M348" (other forms of SSc) for 1278 patients (16.5%).

Regarding reported organ involvements, 1668 patients (21.5%) had Raynaud's phenomenon, 642 patients (8.3%) had an interstitial lung disease, 493 patients (6.4%) had a pulmonary hypertension, and 1280 patients (16.5%) had another lung involvement. Aside from 1244 patients (16.0%) with systemic arterial hypertension, 1002 patients (12.9%) had cardiac involvement. Regarding digestive involvement, 727 (9.4%) had esophageal involvement, and 556 (7.2%) had undefined digestive tract involvement. Other organ involvements were reported as follows: 511 patients (6.6%) with skin involvement, 418 (5.4%) with renal involvement, 387 (5.0%) with vascular involvement, and 375 (4.8%) with rheumatologic involvement.

Associated diseases reported in the database were represented by: infections (875 patients, 11.3%), undernutrition (751 patients, 9.7%), hematologic disorders (717

patients, 9.2%), neurologic disorders (495 patients, 6.4%), endocrine disorders (490 patients, 6.3%), diabetes mellitus (478 patients, 6.2%), psychological disorders (424 patients, 5.5%), connective tissue diseases (396 patients, 5.1%), dyslipidemia (392 patients, 5.1%), Sjögren's syndrome (377 patients, 4.9%), obesity (309 patients, 4.0%), cancers (290 patients, 3.7%), hydroelectrolytic disorders (203 patients, 2.6%), chronic inflammatory rheumatism (196 patients, 2.5%), primary biliary cirrhosis (98 patients, 1.3%) and vasculitis (62 patients, 0.8%).

The procedures performed during the first hospital stay (excluding outpatients exams) were reported as follows: 3740 patients (48.2%) underwent pulmonary function test, 3673 (47.4%) underwent non-specific imaging, 3404 (43.9%) underwent echocardiography, 2688 (34.7%) underwent chest CT-scan (computed tomography), 2516 (32.5%) underwent chest X-rays, 1727 (22.3%) underwent hands X-rays, 1445 (18.6%) underwent electrocardiogram, 1091 (14.1%) underwent vascular explorations, 1055 (13.6%) underwent biopsy, 992 (12.8%) underwent abdominal CT-scan, 881 (11.4%) underwent nailfold capillaroscopy, 831 (10.7%) underwent esophagogastroduodenoscopy, 785 (10.1%) underwent monitoring procedures, 753 (9.7%) underwent limbs X-rays (other than hands or feet X-rays), 667 (8.6%) underwent six-minute walking test, 592 (7.6%) underwent non-functional respiratory explorations (e.g. bronchoscopy), 530 (6.8%) underwent feet X-rays, 441 (5.7%) underwent cardiac explorations (including right heart catheterization), 441 (5.7%) underwent other digestive explorations, and 284 (3.7%) underwent neurophysiology tests. Regarding therapeutic procedures, 135 patients (1.7%) received a blood transfusion and 99 (1.3%) underwent a coronary catheterization.

During their stay, 307 patients (4.0%) were transferred into intensive care unit (this proportion was stable over time, $p=0.44$), and 121 patients (1.6%) died. Finally, 7166 patients (92.4%) were directly discharged to home.

3.3 Analysis A2: Three-years prior medical history before SSc

Within the three years before the first SSc diagnosis (excluding the first SSc inpatient stay), 2462 patients (31.8%) did not have any prior hospital admission. For the 5290 patients (68.2%) with prior hospital admission, the median number of hospital admissions was 2 (Q1-Q3: 1-4), and the median number of days spent in hospital was 7 days (Q1-Q3: 1-18). The diagnoses observed within the three years before SSc diagnosis are presented in Table 4 (second column). Table 5 encompasses all associated cancers with their subtypes. Table 6 shows all the main hospital procedures. In all those tables, the sum of the subcategories may exceed the total, as a patient may have several disease encodings.

3.4 Analysis B: First year of follow-up after SSc diagnosis

During a whole year of follow-up including the first SSc stay, the median number of hospital admissions was 2 (Q1-Q3: 1-4), and the median number of days spent in hospital was 7 days (Q1-Q3: 1-19). The diagnoses observed during this year are presented in Table 4 (third column). Table 5 encompasses all associated cancers with their subtypes. Table 6 shows all the main hospital procedures.

Table 4 - Diagnoses associated with SSc

Diagnoses	Three years before diagnosis (7752 patients)	First year of follow-up (5914 patients)
Specific SSc involvement		
Raynaud's phenomenon	895 (11.5%)	1647 (27.8%)
Pulmonary involvement*	1074 (13.8%)	1515 (25.6%)
Cardiac involvement	1054 (13.6%)	1244 (21.0%)
Digestive involvement	1305 (16.8%)	980 (16.6%)
Esophageal involvement	683 (8.8%)	946 (16.0%)
Interstitial lung disease	357 (4.6%)	726 (12.3%)
Skin involvement	283 (3.7%)	625 (10.6%)
Pulmonary hypertension	288 (3.7%)	562 (9.5%)
Renal involvement	374 (4.8%)	536 (9.1%)
Vascular involvement	515 (6.6%)	531 (9.0%)
Rheumatologic involvement	364 (4.7%)	492 (8.3%)
Associated diseases		
Arterial hypertension	1368 (17.6%)	1431 (24.2%)
Endocrine disorders	470 (6.1%)	603 (10.2%)
Psychological disorders	534 (6.9%)	579 (9.8%)
Connective tissue disease	492 (6.3%)	503 (8.5%)
Dyslipidemia	539 (7.0%)	500 (8.4%)
Diabetes mellitus	473 (6.1%)	492 (8.3%)
Cancer (see details in Table 5)	432 (5.6%)	414 (7.0%)
Sjögren's syndrome	249 (3.2%)	392 (6.6%)
Obesity	417 (5.4%)	378 (6.4%)
Hydroelectrolytic disorders	261 (3.4%)	370 (6.3%)
Chronic inflammatory rheumatisms	215 (2.8%)	233 (3.9%)
Primary biliary cirrhosis	57 (0.7%)	108 (1.8%)
Vasculitis	84 (1.1%)	100 (1.7%)

* Except interstitial lung disease and pulmonary hypertension

Table 5 - Cancers associated with SSc

Type of cancer	Three years before diagnosis (7752 patients, 432 with cancers)	First year of follow-up (5914 patients, 414 with cancers)
Hematologic malignancies:	118 (1.5%)	107 (1.8%)
Non-Hodgkin's lymphoma	51 (0.7%)	45 (0.8 %)
Leukemia	44 (0.6%)	40 (0.7 %)
Myeloma	19 (0.2%)	23 (0.4%)
Hodgkin's lymphoma	8 (0.1%)	7 (0.1%)
Others	4 (0.05%)	3 (0.05%)
Breast	82 (1.1%)	69 (1.2%)
Metastases:	81 (1.0%)	109 (1.8%)
Lymphatic	48 (0.6%)	51 (0.9%)
Respiratory and digestive	35 (0.5%)	61 (1.0%)
Others	21 (0.3%)	40 (0.7%)
Digestive tract	55 (0.7%)	62 (1.1%)
Colorectal	31 (0.4%)	40 (0.7%)
Others	20 (0.3%)	15 (0.3%)
Esophageal	4 (0.05%)	7 (0.1%)
Hepatic	4 (0.05%)	6 (0.1%)
Biliary (tract)	3 (0.04%)	1 (0.02%)
Skin	55 (0.7%)	42 (0.7%)
Non-melanoma	43 (0.5%)	31 (0.5%)
Melanoma	13 (0.2%)	12 (0.2%)
Lung	25 (0.3%)	47 (0.8%)
Female genital organs	25 (0.3%)	36 (0.6%)
Ovary	12 (0.1%)	13 (0.2%)
Uterine cervix	6 (0.08%)	8 (0.1%)
Uterine body	8 (0.1%)	8 (0.1%)
Uterine (others)	0 (0.0%)	3 (0.05%)
Others	1 (0.01%)	3 (0.05%)
Vulva and vagina	2 (0.03%)	2 (0.03%)
Male genital organs	23 (0.3%)	15 (0.3%)
Prostate	21 (0.3%)	12 (0.2%)
Testicle	2 (0.03%)	3 (0.05%)
Upper aero-digestive tract	20 (0.3%)	21 (0.4%)
Urinary tract	18 (0.2%)	13 (0.2%)
Bladder	17 (0.2%)	11 (0.2%)
Other	3 (0.04%)	2 (0.03%)
Central Nervous System	4 (0.05%)	7 (0.1%)
Chest	2 (0.03%)	5 (0.1%)
Bone and cartilage	2 (0.03%)	2 (0.03%)
In-situ	29 (0.4%)	23 (0.4%)
Others	8 (0.1%)	13 (0.2%)

Table 6 - Procedures associated with SSc

Procedures	Three years before diagnosis (7752 patients)	First year of follow-up (5914 patients)
Imaging	2859 (36.9%)	3661 (61.9%)
Chest X-ray	1983 (25.6%)	2734 (46.2%)
Monitoring	1945 (25.1%)	1569 (26.5%)
Electrocardiogram	1735 (22.4%)	1885 (31.9%)
Echocardiography	1622 (20.9%)	3391 (57.3%)
Pulmonary function tests	1556 (20.1%)	3642 (61.6%)
Biopsy	1312 (16.9%)	1466 (24.8%)
Esophagogastroduodenoscopy	1310 (16.9%)	1311 (22.2%)
Chest CT-scan ⁽¹⁾	1297 (16.7%)	2768 (46.8%)
Digestive exploration ⁽²⁾	1167 (15.1%)	832 (14.1%)
Vascular exploration	1002 (12.9%)	1322 (22.3%)
Abdominal CT-scan ⁽¹⁾	906 (11.7%)	1176 (19.9%)
Limbs X-ray	805 (10.4%)	941 (15.9%)
Hands X-ray	693 (8.9%)	1644 (27.8%)
Respiratory explorations ⁽³⁾	630 (8.1%)	805 (13.6%)
Cardiac explorations	523 (6.7%)	693 (11.7%)
Feet X-rays	389 (5.0%)	587 (9.93%)
Nailfold capillaroscopy	365 (4.7%)	881 (14.9%)
Neurophysiology tests	355 (4.6%)	412 (7.0%)
Coronary catheterization	303 (3.9%)	230 (3.9%)
Six-minute walking test	268 (3.5%)	808 (13.7%)
Blood transfusion	217 (2.8%)	269 (4.5%)
Ophthalmological explorations	148 (1.9%)	213 (3.6%)
ENT explorations ⁽⁴⁾	76 (1.0%)	82 (1.4%)
Others	438 (5.7%)	549 (9.3%)

(1) CT: Computed Tomography

(2) excluding esophagogastroduodenoscopy

(3) excluding pulmonary function tests

(4) ENT: Ear Nose and Throat

4 Discussion

In this study, we described patient characteristics, diagnostic procedures, and associated diseases -emphasizing cancers- three years before SSc diagnosis and a whole year onward. We could include 7752 patients with SSc and estimate the incidence rate at 29.9 new cases per million inhabitants per year in France. The sex ratio was 4:1, and the mean age at diagnosis was 59.5. Among SSc patients, 5.6% were diagnosed with cancer within three years before SSc diagnosis, and 7.0% were reported with cancer during the first-year following SSc diagnosis. The most common reported cancer localizations were hematological, breast, and digestive malignancies.

In our study, demographic data showed a higher incidence of SSc around 60 years old, and among women, which is consistent with recent systematic reviews [16,61]. As SSc is a rare disease, few studies included enough patients to estimate its incidence, especially in France. According to Ranque et al. [16], the SSc incidence ranges from

0.6 to 19.3/million/year in the USA, from 12 to 22/million/year in Australia, and from 3.8 to 23/million/year in Europe. The incidence rate we report in this study (29.9) is much higher. This could be explained by a quality failure of the data, or the update of the classification criteria [7,58], or an improved awareness of the physicians.

We could describe the diagnostic procedures the patients underwent. It is worth noting that the quality of this code collection may depend on the knowledge and the time allocated by people in charge of coding [62]. Thus, procedure codes that have a low impact on hospital incomes are usually underused (e.g. electrocardiogram). Moreover, some common diagnostic procedures could be performed before patient admission, and their frequency may thus be underestimated in this study (e.g. nailfold capillaroscopy). Chest x-rays and CT-scan were among the most reported diagnostic procedures, which is consistent with the common concern for lung involvement in SSc [63] and with national practice guidelines advocating for systematic screening of ILD [8]. Echocardiography was often performed to detect cardiac involvement or pulmonary hypertension, given their consequences in terms of morbidity and mortality [25,64]. The high frequency of esophagogastroduodenoscopy could be attributed to the high prevalence of esophageal involvement, especially gastroesophageal reflux disease (GERD) [65]. Finally, the high frequency of hands X-rays is consistent with the diagnostic workup of calcinosis.

We could also describe the associated diseases and organ involvements. As explained above, diagnostic codes that have a low impact on hospital incomes are usually underused (e.g. Raynaud's phenomenon or arterial hypertension) [62]. Conversely, diseases and involvements with a strong impact on hospital incomes (e.g. cardiac, lung and digestive involvements), are more likely to be accurately reported and are better suited for comparison with frequencies reported in other studies. The exact frequencies of organ involvements in SSc remain partially unknown, mainly because this condition is highly heterogeneous. According to Muangchan et al, almost all complications in SSc (except skin involvement and scleroderma renal crisis) are seen in about 15% of patients [66]. In our study, most of frequencies were as high as expected, but we observed a higher frequency for lung involvement (25.6%) and cardiac involvement (21.0%), and a lower frequency for pulmonary hypertension (9.5%). However, this last figure is consistent with a recent French study [67]. Regarding associated diseases, we found a frequency of 1.8 % for primary biliary cirrhosis (PBC) (versus 2% in the literature [68]), 6.6% for Sjögren's syndrome (versus 13% in [66]), 3.9% for chronic inflammatory rheumatism (versus 12% in [66]). Those discrepancies may result from data quality failure, or different disease assessments.

Finally, we could estimate the incidence of cancers, and found 5.6% of cancers three years before SSc diagnosis, and 7.0% of cancers one year after SSc diagnosis. This is consistent with the literature, where the occurrence rate of cancers in SSc patients ranges from 3.6% to 10.7% [69], and is significantly higher than in the general population [36–39,41–43,45,53,55,57,69].

Regarding hematological cancers, most of them were non-Hodgkin's lymphomas (NHL) and leukemias, with a frequency of 0.76% and 0.68% respectively, one year after SSc diagnosis. This increased occurrence was already reported in the literature, regarding hematological malignancies [42–45,53,55], NHL [42,44,53,55], and leukemia [42,53]. It was also reported in other auto-immune diseases (AD) [57]. It has been suggested that multiple factors such as chronic immune stimulation, immunity modulating therapy used in these diseases, as well as some shared genetic and

environmental factors, might explain the development of hematological cancers in AD [57].

Regarding breast cancer, we observed a frequency of 1.2% within one year after SSc diagnosis. Due to the high frequency of this cancer, only the standardized incidence ratios should be commented, and previous studies reported it was not elevated [36,38,39,41–43,45,53,55]. Some other studies suggest that SSc could be considered as a paraneoplastic syndrome [39,70].

Regarding digestive cancer, we observed a frequency of 1.1% one year after SSc diagnosis. To date, most studies did not report a significant increase in digestive cancers occurrence [36,36,38,39,42,43,43,53]. For esophagus cancer, an increased risk was suspected because of the associated risk of Barret's esophagus related to chronic acid reflux [57], but few studies reported an increased risk of this type of cancer [41]. For hepatic and biliary cancers, very few studies reported cancer cases but all of them found an increased risk [38,40,53]. Those results might be related to the high frequency of PBC in SSc patients [68] and need confirmation through further studies.

Regarding skin cancer, non-melanoma cancers were more frequent than melanoma. Contradictory results were found in the literature [38,42].

Regarding lung cancer, the low frequency observed here is inconsistent with other prior studies, where it was ranked as the most common reported localization [36–39,42–45,53,55]. This is even more surprising since lung cancer is the third most common type of cancer in France [31]. This deserves further studies.

This work has strengths. To our knowledge, it is the largest epidemiological study regarding SSc performed in France. The PMSI provided exhaustive data for the time-period studied as discharge reports are mandatory, regardless of health care facility types (nonprofit or for-profit) and length of stay (from ambulatory to prolonged hospitalizations). Thus, this might be the first accurate estimation of the nationwide incidence rate of SSc in France. Excluding the first three years (2008-2011) of the study period allowed us to rule out a prior diagnosis. Furthermore, using ICD-10 codes, the PMSI database provides with a comprehensive list of associated diseases, including cancers for which no other thorough registry is available in France at the time.

Our study has several weaknesses. First, we were only able to retrieve data regarding hospital stays, thus neglecting strict outpatient follow-ups, which might introduce a selection bias. This could result in an underestimation of SSc incidence and an overestimation of disease severity since patients with more severe diseases would be more likely to be hospitalized. However, SSc patients are often evaluated during ambulatory inpatient stays given the amount of explorations required at disease onset. This corroborates with our data, seeing as more than half of hospital stays were ambulatory. Moreover, the incidence rate measured is higher than previously reported in a similar population [16], making underestimation less likely. A second selection bias is represented by the use of ICD-10 classification, that is poorly adequate to study connective tissue diseases such as SSc and cannot be transposed to more widely accepted criteria such as ACR. Moreover, ICD-10 classification is not appropriate to assess cancer diagnosis either. At last, diagnosis cannot be verified, but the persistence of a diagnosis over time is probably a good indicator of ascertained diagnosis. In addition, associated diseases or organ involvements were probably underestimated, given the fact that some involvements (e.g. Raynaud's phenomenon) are regarded as diagnostic criteria but with often minor impact compared to major

organ involvements (e.g. ILD, PH) which are more likely to be reported. Finally, data regarding potential confounding factors such as smoking, alcoholism or use of immunosuppressive treatments were not available.

Most of observational studies were not performed using a control group but calculating SIR after linkage with national cancer registries. Using this method, cancer cases were ascertained with accuracy, but cancer incidence in general population could be underestimated, thus overestimating SIR in such studies.

Our results are only descriptive data, inherently insufficient to bring to light a strong risk increase in cancer risk. Further studies nationwide need to be performed with a control group to compute relative risks, and establish a statistical association between SSc and cancers in France.

Discussion et conclusion en Français

Dans cette étude, nous avons décrit les caractéristiques des patients, les procédures diagnostiques et les maladies associées (en mettant l'accent sur les cancers) durant les trois années précédant le premier diagnostic de SSc et après une année de suivi à partir de ce premier diagnostic. Nous avons pu inclure 7752 patients atteints de SSc et estimer le taux d'incidence à 29,9 nouveaux cas par million d'habitants par an en France. Le sex-ratio était de 4 femmes pour 1 homme et l'âge moyen au diagnostic était de 59,5 ans. Parmi les patients atteints de SSc, 5,6% ont été diagnostiqués avec un cancer dans les trois ans précédant le diagnostic de la maladie, alors que 7,0% ont été diagnostiqués avec un cancer durant l'année suivant le diagnostic de la maladie. Les affections néoplasiques les plus fréquemment retrouvées étaient respectivement les cancers hématologiques, le cancer du sein et les cancers digestifs.

Dans notre étude, les données démographiques montrent une survenue plus fréquente de la SSc autour de 60 ans et chez les femmes, ce qui est cohérent avec de récentes revues systématiques de la littérature [16,61]. La SSc étant une maladie rare, peu d'études incluaient suffisamment de patients pour estimer son incidence, particulièrement en France. D'après Ranque et al [16], l'incidence de la SSc variait de 0,6 à 19,3 cas par million d'habitants par an aux Etats Unis, de 12 à 22 cas par million d'habitants par an en Australie, et de 3,8 à 23 cas par million d'habitants par an en Europe. En comparaison, le taux d'incidence rapporté dans notre étude (29,9 cas par million d'habitants par an) est bien plus élevé. Ceci pourrait s'expliquer par un défaut de qualité des données, par l'apparition de nouveaux critères de classification de la maladie [7,58] ou par une plus grande sensibilisation des praticiens.

Nous avons pu décrire les procédures diagnostiques que les patients avaient effectuées. Il convient de mentionner que la qualité du codage de ces données est dépendante des connaissances du personnel en charge du codage et du temps dédié à cet acte [62]. Ainsi, les codes associés aux procédures diagnostiques ayant un faible impact sur les recettes hospitalières sont généralement sous-utilisés (par exemple l'électrocardiogramme). De plus, certaines procédures diagnostiques peuvent avoir été réalisées avant l'admission du patient en établissement hospitalier, et leurs fréquences peuvent donc avoir été sous-estimées dans notre étude (par exemple la capillaroscopie péri-unguéale). Les radiographies et tomodensitométries du thorax comptaient parmi les procédures diagnostiques les plus rapportées, ce qui est cohérent avec la fréquente survenue d'une atteinte pulmonaire [63] et la publication du protocole national de dépistage et de soins (PNDS) recommandant le dépistage systématique de la PID au cours de la SSc [8]. L'échographie cardiaque était souvent réalisée dans le but de dépister une atteinte cardiaque ou une hypertension pulmonaire, compte tenu de leurs conséquences en termes de morbi-mortalité [25,64]. La fréquence élevée de la fibroscopie œso-gastro-duodénale pourrait être attribuée à la prévalence élevée de l'atteinte œsophagienne, en particulier le RGO [65]. Enfin, la fréquence élevée des radiographies des mains est cohérente avec le bilan diagnostique des calcinoses.

Nous avons aussi pu décrire les maladies associées à la SSc et les atteintes d'organes de la SSc. Comme expliqué ci-dessus, les codes diagnostiques ayant un faible impact sur les recettes hospitalières sont fréquemment sous-utilisés (par exemple le PR ou l'HTA) [62]. Inversement, les maladies et atteintes d'organes avec un impact majeur sur les recettes hospitalières (par exemple l'atteinte cardiaque, pulmonaire ou digestive) sont plus susceptibles d'être rapportées avec précision et donc plus adaptées à la mise en comparaison avec les fréquences rapportées dans d'autres études.

Concernant les atteintes d'organes de la SSc, les fréquences demeurent discordantes, principalement dues à l'hétérogénéité clinique de la maladie. D'après Muangchan et al, l'intégralité des complications de la SSc (exceptées l'atteinte cutanée et la crise rénale sclérodermique) sont retrouvées chez environ 15% des patients [66]. Dans notre étude, la plupart des fréquences retrouvées confirment cette tendance, même si nous avons observé une fréquence plus importante d'atteintes pulmonaires (25,6%) et d'atteintes cardiaques (21,0%), ainsi qu'une fréquence moins importante d'hypertension pulmonaire (9,5%). Cependant, ce dernier chiffre est cohérent avec une récente étude française [67].

Concernant les maladies associées à la SSc, nous avons trouvé une fréquence de 1,8% pour la cirrhose biliaire primitive (contre 2% dans la littérature [68]), de 6,6% pour le syndrome de Gougerot-Sjögren (contre 13% d'après [66]), 3,9% pour les rhumatismes inflammatoires chroniques (contre 12% d'après [66]). Ces discordances résultent probablement d'un défaut de qualité des données, ou de différentes méthodes d'évaluation de ces pathologies.

Enfin, nous avons pu estimer l'incidence des cancers et avons trouvé 5,6% de cancers dans les trois années précédant le diagnostic de SSc, et 7,0% de cancers durant l'année suivant le diagnostic de SSc. Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature, où la fréquence des cancers chez les patients atteints de SSc variait de 3,6 à 10,7% [69], avec des taux significativement plus élevés comparativement à la population générale [36–39,41–43,45,53,55,57,69].

Concernant les cancers hématologiques, la plupart d'entre eux étaient des lymphomes non hodgkiniens (LNH) et des leucémies, respectivement 0,76% et 0,68% des patients atteints de SSc un an après leur diagnostic. Une fréquence élevée était déjà rapportée dans la littérature concernant les cancers hématologiques tous confondus [42–45,53,55], les LNH [42,44,53,55], et les leucémies [42,53]. Ces constatations étaient aussi rapportées dans d'autres maladies auto-immunes (MAI) [57]. Il a été suggéré que de multiples facteurs comme la stimulation chronique du système immunitaire, les thérapies modulant l'immunité, ainsi que certains facteurs génétiques ou environnementaux communs, puissent expliquer le développement de cancers hématologiques dans les MAI [57].

Concernant le cancer du sein, nous avons observé une fréquence de 1.2% dans l'année suivant le diagnostic de SSc. Du fait de la prévalence importante de ce cancer dans la population générale, seuls les ratios d'incidence standardisés (SIR) devraient être commentés. Des études antérieures calculant des SIR n'ont pas trouvé de surrisque lié au cancer du sein [36,38,39,41–43,45,53,55]. D'autres études ont suggéré que la SSc pourrait être considérée comme un syndrome paranéoplasique [39,70].

Concernant les cancers digestifs, nous avons observé une fréquence de 1.1%. A ce jour, la plupart des études n'ont pas rapporté d'augmentation significative de la survenue de cancer digestifs au cours de la SSc [36,36,38,39,42,43,43,53]. A propos du cancer de l'œsophage, un surrisque était suspecté en lien avec la survenue d'endobrachyœsophage associé au RGO [57], mais très peu d'études attestent de ce surrisque dans la littérature [41]. A propos des cancers hépatiques et des voies biliaires, bien que peu d'études rapportent ces types de cancers chez les patients atteints de SSc, celles-ci retrouvent toutes un surrisque significatif [38,40,53]. Ces résultats pourraient être liés à la fréquence augmentée de survenue de cirrhose biliaire primitive chez les patients sclérodermiques [68], et nécessiteraient des études complémentaires pour confirmation.

Concernant les cancers cutanés, les cancers hors mélanome étaient plus fréquents que le mélanome. Des résultats contradictoires ont été retrouvés dans la littérature [38,42].

Concernant le cancer pulmonaire, la faible fréquence observée ici n'est pas cohérente avec d'autres études antérieures, où il était classé comme la localisation néoplasique la plus fréquente [36–39,42–45,53,55]. Ceci est d'autant plus surprenant que le cancer du poumon est le troisième cancer le plus fréquent en France [31]. Ces observations nécessiteraient la réalisation d'études supplémentaires.

Notre étude présente plusieurs forces. À notre connaissance, il s'agit de la plus grande étude épidémiologique concernant la SSc réalisée en France. Le PMSI fournit des données exhaustives puisque les résumés de sortie d'hospitalisation sont obligatoires, quel que soit le type d'établissement de santé (public ou privé) ou la durée de séjour (ambulatoire ou hospitalisation prolongée). Ainsi, cette étude pourrait constituer la première estimation précise du taux d'incidence de la SSc en France. De plus, l'exclusion des trois premières années (2008-2011) de la période étudiée a permis d'écartier la possibilité d'un diagnostic antérieur de la maladie. En outre, avec l'utilisation des codes de la CIM-10, la base de données du PMSI fournit une liste exhaustive de maladies associées, notamment les cancers, pour lesquels aucun registre complet n'est actuellement disponible en France.

Notre étude présente plusieurs faiblesses. Tout d'abord, les données recueillies proviennent uniquement de séjours hospitaliers, négligeant ainsi les suivis strictement ambulatoires de patients, ce qui pourrait avoir généré un biais de sélection. Cela pourrait avoir engendré une sous-estimation de l'incidence de la SSc ainsi qu'une surestimation de la sévérité de la maladie, les patients hospitalisés étant le plus souvent atteints de complications graves. Cependant, étant donné le nombre important d'explorations requises au diagnostic de la maladie, les patients sclérodermiques sont fréquemment évalués durant des hospitalisations dites ambulatoires. Cela concorde avec nos données puisque la majorité des séjours hospitaliers étaient ambulatoires. De plus, le taux d'incidence mesuré est plus élevé que précédemment rapporté dans la littérature [16], rendant sa sous-estimation moins probable.

Un deuxième biais de sélection est représenté par l'utilisation de la CIM-10, peu adaptée à l'étude des maladies du tissu conjonctif comme la SSc. En effet, les codes de la CIM-10 ne peuvent être comparés à des critères diagnostiques plus largement acceptés comme ceux de l'ACR. De la même manière, la CIM-10 n'est pas non plus

une classification appropriée pour établir les diagnostics de cancer. Ainsi, les diagnostics de SSc n'ont pas pu être vérifiés mais la persistance du diagnostic de la maladie durant la durée de l'étude est un bon indicateur de la pertinence du diagnostic.

En outre, les maladies associées et les atteintes d'organes sont probablement sous-estimées puisque certaines atteintes (comme le phénomène de Raynaud) présentent un impact mineur sur les recettes hospitalières et sur la gravité du pronostic comparativement aux atteintes majeures de la maladie (par exemple la PID et l'HTAP), plus susceptibles d'être codées.

Enfin, les données portant sur d'éventuels facteurs de confusion comme le tabagisme, la consommation d'alcool ou l'utilisation de traitements immunosuppresseurs n'étaient pas disponibles dans notre étude.

La plupart des études épidémiologiques observationnelles n'ont pas utilisé de groupe contrôle mais sont parvenues à mettre en relation les données recueillies avec celles de registres nationaux de cancers permettant le calcul de SIR. En utilisant cette méthode, les cas de cancers étaient évalués avec précision, sans toutefois refléter l'ensemble des cas de cancers de la population générale, pouvant ainsi sous-estimer leur incidence et aboutir à une surestimation des SIR dans ce type d'études.

Nos résultats comportent uniquement des données descriptives, intrinsèquement insuffisantes pour mettre en évidence une augmentation du risque de cancer chez les patients atteints de SSc. Des études supplémentaires avec groupe contrôle doivent être réalisées sur le territoire national pour calculer des risques relatifs et établir une association statistique entre SSc et cancers en France.

Liste des tables

Tableau 1 - Les différents types histologiques associés aux cancers (d'après [30])	32
Tableau 2 - Association statistique entre SSc et cancers principaux (exprimés en SIR, sauf indication contraire) LNH : lymphome non-hodgkinien ; L : leucémie ; NS : non-significatif	41
Tableau 3 - Association statistique entre SSc et autres cancers (exprimés en SIR)	42
Table 4 - Diagnoses associated with SSc.....	50
Table 5 - Cancers associated with SSc	51
Table 6 - Procedures associated with SSc	52

Liste des figures

Figure 1 - Classification des sclérodermies systémiques (d'après [5])	18
Figure 2 - Critères diagnostiques de SSc (d'après [8])	20
Figure 3 - Phénomène de Raynaud : phase syncopale (d'après [9])	21
Figure 4 - Cicatrices d'ulcère digital (d'après [4])	21
Figure 5 - Nécrose digitale de l'index gauche (d'après [4])	22
Figure 6 - Signe de la prière (d'après [11])	22
Figure 7 - Score de Rodnan modifié (d'après [12])	23
Figure 8. Inclusion of patients and stays in analyses A1, A2 and B.....	46
Figure 9 - Flowchart.....	47
Figure 10 - Age pyramid	48

Références

- [1] Cabane J. Critères de classification des sclérodermies 2006. https://ac-els-cdn-com.doc-distant.univ-lille2.fr/S0755498206749259/1-s2.0-S0755498206749259-main.pdf?_tid=e193eac8-1a7d-11e8-8111-00000aab0f02&acdnat=1519599039_65478d05d0f58bf2caf83aadd11ffbd9 (accessed February 25, 2018).
- [2] Abdessemed A, Rezig AL. Critères de diagnostic et de classification de la sclérodermie systémique n.d.:32.
- [3] Devulder B, Hatron PY, Hachulla E. Médecine interne. Masson. 2002.
- [4] Legendre P, Mouthon L. Sclérodermie systémique. EMC - AKOS (Traité de Médecine) 2016.
- [5] LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202–5.
- [6] Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis & Rheumatism* 1980;23:581–90. doi:10.1002/art.1780230510.
- [7] LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1573–6.
- [8] Hachulla E, Mouthon L. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS 2017) 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/pnds__sclerodermie_web.pdf (accessed January 15, 2018).
- [9] Collège National des enseignants de dermatologie. Item 327 : Phénomène de Raynaud 2011. http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_40/site/html/cours.pdf (accessed August 12, 2018).
- [10] Stansal A, Klejtman T, Lazareth I. Acrosyndromes vasculaires. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/age/19-37435/> 2018.
- [11] Deshayes S, de Boysson H, Geffray L. Les syndromes sclérodermiformes. *La Revue de Médecine Interne* 2016;37:616–24. doi:10.1016/j.revmed.2015.12.033.
- [12] Puzenat E, Aubin F, Humbert P. Sclérodermie systémique. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/de2/98-50485/> 2009.
- [13] Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43:2437–44. doi:10.1002/1529-0131(200011)43:11<2437::AID-ANR10>3.0.CO;2-U.
- [14] Steen VD. Kidney involvement in systemic sclerosis. *Presse Med* 2014;43:e305-314. doi:10.1016/j.lpm.2014.02.031.
- [15] Kirby DF, Chatterjee S. Evaluation and management of gastrointestinal manifestations in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:621–9. doi:10.1097/BOR.000000000000117.
- [16] Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010;9:A311-318. doi:10.1016/j.autrev.2009.11.003.

- [17] Diot E. Epidémiologie de la sclérodermie systémique.pdf n.d.
- [18] Maître A, Hours M, Bonnetterre V, Arnaud J, Arslan MT, Carpentier P, et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: role of solvents and cleaning products. *J Rheumatol* 2004;31:2395–401.
- [19] El Adssi H, Cirstea D, Virion J-M, Guillemin F, de Korwin J-D. Estimating the prevalence of systemic sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method. *Semin Arthritis Rheum* 2013;42:530–8. doi:10.1016/j.semarthrit.2012.10.001.
- [20] Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillemin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1129–37. doi:10.1093/rheumatology/keh253.
- [21] Orphanet: Sclérodermie systémique n.d. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=90291 (accessed February 23, 2018).
- [22] Dumoitier N, Lofek S, Mouthon L. Pathophysiology of systemic sclerosis: state of the art in 2014. *Presse Med* 2014;43:e267-278. doi:10.1016/j.lpm.2014.08.001.
- [23] Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003;48:2246–55. doi:10.1002/art.11073.
- [24] Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld J-P, Roussin A, Rich E, Goulet J-R, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:154–67.
- [25] Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2013;65:2412–23. doi:10.1002/art.38029.
- [26] OMS | Cancer. WHO n.d. <http://www.who.int/topics/cancer/fr/> (accessed August 25, 2018).
- [27] NCI Dictionary of Cancer Terms. National Cancer Institute n.d. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms> (accessed August 25, 2018).
- [28] Collège Français des Pathologistes (CoPath). Enseignement d'Anatomie pathologique 2011. http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_7/site/html/1.html (accessed October 2, 2018).
- [29] FMPMC-PS - Cancérologie - Niveau DCEM3 n.d. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.3.5.html> (accessed October 2, 2018).
- [30] Duyckaerts C. Anatomie pathologique 2003.
- [31] Cancers : les chiffres clés - Qu'est-ce qu'un cancer ? n.d. <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles> (accessed April 1, 2019).

- [32] Hatron PY. Sclérodermie systémique et cancer. *La Revue de Médecine Interne* 1991;12:331–332.
- [33] Duncan SC. Cancer and Scleroderma. *Archives of Dermatology* 1979;115:950. doi:10.1001/archderm.1979.04010080014013.
- [34] Talbott JH, Barrocas M. Progressive systemic sclerosis (PSS) and malignancy, pulmonary and non-pulmonary. *Medicine (Baltimore)* 1979;58:182–207.
- [35] Bielefeld P. Sclérodermie généralisée et affections malignes: une revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne* 1991;12:350–354.
- [36] Roumm AD, Medsger TA. Cancer and systemic sclerosis. An epidemiologic study. *Arthritis Rheum* 1985;28:1336–40.
- [37] Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1993;36:460–4.
- [38] Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyrén O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer* 1995;76:910–4.
- [39] Hill CL, Nguyen A-M, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003;62:728–31. doi:10.1136/ard.62.8.728.
- [40] Chatterjee S, Dombi GW, Severson RK, Mayes MD. Risk of malignancy in scleroderma: A population-based cohort study. *Arthritis & Rheumatism n.d.*;52:2415–24. doi:10.1002/art.21225.
- [41] Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33:1113–6.
- [42] Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, Sørensen HT. Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol* 2010;163:800–6. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09861.x.
- [43] Kuo C-F, Luo S-F, Yu K-H, Chou I-J, Tseng W-Y, Chang H-C, et al. Cancer risk among patients with systemic sclerosis: a nationwide population study in Taiwan. *Scand J Rheumatol* 2012;41:44–9. doi:10.3109/03009742.2011.618145.
- [44] Szekanecz É, Szamosi S, Horváth Á, Németh Á, Juhász B, Szántó J, et al. Malignancies associated with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2012;11:852–5. doi:10.1016/j.autrev.2012.02.021.
- [45] Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, Gabrielli B, Avvedimento EV, La Vecchia C, et al. Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:143–54. doi:10.1093/rheumatology/kes303.
- [46] Black KA, Zilko PJ, Dawkins RL, Armstrong BK, Mastaglia GL. Cancer in connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1982;25:1130–3.
- [47] Peters-Golden M, Wise RA, Hochberg M, Stevens MB, Wigley FM. Incidence of lung cancer in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1985;12:1136–9.
- [48] Landgren AM, Landgren O, Gridley G, Dores GM, Linet MS, Morton LM. Autoimmune disease and subsequent risk of developing alimentary tract cancers among 4.5 million US male veterans. *Cancer* 2011;117:1163–71. doi:10.1002/cncr.25524.

- [49] Higuchi M, Horiuchi T, Ishibashi N, Yoshizawa S, Niho Y, Nagasawa K. Anticentromere antibody as a risk factor for cancer in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2000;19:123–6.
- [50] Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, Gridley G, Mellemkjaer L, Olsen JH, et al. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1321–30. doi:10.1093/jnci/djj361.
- [51] Gadalla SM, Amr S, Langenberg P, Baumgarten M, Davidson WF, Schairer C, et al. Breast cancer risk in elderly women with systemic autoimmune rheumatic diseases: a population-based case-control study. *Br J Cancer* 2009;100:817–21. doi:10.1038/sj.bjc.6604906.
- [52] Kristinsson SY, Landgren O, Samuelsson J, Björkholm M, Goldin LR. Autoimmunity and the risk of myeloproliferative neoplasms. *Haematologica* 2010;95:1216–20. doi:10.3324/haematol.2009.020412.
- [53] Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer Incidence in Systemic Sclerosis: Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies. *Arthritis & Rheumatism* 2013;65:1913–21. doi:10.1002/art.37969.
- [54] Thomas E, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ. Risk of malignancy among patients with rheumatic conditions. *Int J Cancer* 2000;88:497–502.
- [55] Zhang J, Wan Y, Peng W, Yan J, Li B, Mei B, et al. The risk of cancer development in systemic sclerosis: A meta-analysis. *Cancer Epidemiology* 2013;37:523–7. doi:10.1016/j.canep.2013.04.014.
- [56] Hashimoto A, Arinuma Y, Nagai T, Tanaka S, Matsui T, Tohma S, et al. Incidence and the risk factor of malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. *Intern Med* 2012;51:1683–8.
- [57] Zeineddine N, Khoury LE, Mosak J. Systemic Sclerosis and Malignancy: A Review of Current Data. *J Clin Med Res* 2016;8:625–32. doi:10.14740/jocmr2606w.
- [58] 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. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737–47. doi:10.1002/art.38098.
- [59] Mortality in systemic sclerosis: An international meta-analysis of individual patient data - ScienceDirect n.d. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934304006308> (accessed September 28, 2018).
- [60] Évolution de la population – Bilan démographique 2018 | Insee n.d. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892117?sommaire=1912926> (accessed April 2, 2019).
- [61] Chiffлот H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2008;37:223–35. doi:10.1016/j.semarthrit.2007.05.003.
- [62] Djennaoui M, Ficheur G, Beuscart R, Chazard E. Improvement of the quality of medical databases: data-mining-based prediction of diagnostic codes from previous patient codes. *Stud Health Technol Inform* 2015;210:419–23.

- [63] Morales-Cárdenas A, Pérez-Madrid C, Arias L, Ojeda P, Mahecha MP, Rojas-Villarraga A, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews* 2016;15:1094–108. doi:10.1016/j.autrev.2016.07.025.
- [64] Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L, Hassoun PM. Systemic Sclerosis-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1285–93. doi:10.1164/rccm.200909-1331PP.
- [65] Denaxas K. Evaluation and management of esophageal manifestations in systemic sclerosis. *Annals of Gastroenterology* 2018. doi:10.20524/aog.2018.0228.
- [66] Muangchan C, Canadian Scleroderma Research Group, Baron M, Pope J. The 15% rule in scleroderma: the frequency of severe organ complications in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol* 2013;40:1545–56. doi:10.3899/jrheum.121380.
- [67] Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792–800. doi:10.1002/art.21433.
- [68] Assassi S, Fritzler MJ, Arnett FC, Norman GL, Shah KR, Gourh P, et al. Primary Biliary Cirrhosis (PBC), PBC Autoantibodies, and Hepatic Parameter Abnormalities in a Large Population of Systemic Sclerosis Patients. *The Journal of Rheumatology* 2009;36:2250–6. doi:10.3899/jrheum.090340.
- [69] Wooten M. Systemic Sclerosis and Malignancy: A Review of the Literature: *Southern Medical Journal* 2008;101:59–62. doi:10.1097/SMJ.0b013e31815838ce.
- [70] Colaci M, Giuggioli D, Vacchi C, Lumetti F, Iachetta F, Marcheselli L, et al. Breast cancer in systemic sclerosis: results of a cross-linkage of an Italian Rheumatologic Center and a population-based Cancer Registry and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2014;13:132–7. doi:10.1016/j.autrev.2013.09.006.

AUTEUR : Nom : Bailliez

Prénom : Jérémy

Date de Soutenance : Jeudi 23 Mai 2019

Titre de la Thèse : Risque de cancer chez les patients atteints de sclérodémie systémique : analyse de la base nationale du PMSI de 2008 à 2014

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Médecine Interne

DES + spécialité : Médecine Générale

Mots-clés : Sclérodémie ; sclérodémie systémique ; incidence ; cancers ; PMSI

Résumé

Contexte : La sclérodémie systémique (SSc) est une maladie rare du tissu conjonctif, pouvant affecter de multiples organes. L'analyse de la littérature internationale montre une fréquence augmentée des cancers au cours de la SSc. En France, les données épidémiologiques sont éparses. L'objectif de cette étude était d'analyser les données de patients atteints de SSc en France, en se focalisant sur la survenue de cancers.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une cohorte historique, observationnelle, basée sur l'analyse des données du Programme de Médicalisation et d'Informatisation du Système de Santé (PMSI), entre 2008 et 2014. Les patients atteints de SSc étaient identifiés par les codes M34 de la dixième version de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10). Trois analyses statistiques ont été réalisées : A1 décrit les données des patients hospitalisés pour un premier séjour de SSc ; A2 décrit les antécédents médicaux de ces patients trois ans avant ; B décrit les données obtenues après un an de suivi.

Résultats : 7752 patients ont été inclus dans A1 et A2 et 5914 patients dans B. La SSc survenait en moyenne à l'âge de 59,5 ans (DS=16), chez une majorité de femmes (6185 cas, 79,8%) avec une incidence globale de 29,9 cas/millions d'habitants/an. La fréquence globale des cancers était respectivement de 5,6% et de 7,0% chez les patients atteints de SSc, trois ans avant et un an après le diagnostic. Les localisations les plus fréquentes étaient respectivement, trois ans avant et un an après le diagnostic de SSc, hématologiques avec 118 cas (1,5%) et 107 cas (1,8%), mammaires avec 82 cas (1,1%) et 69 cas (1,2%), digestives avec 55 cas (0,7%) et 62 cas (1,1%), cutanées avec 55 cas (0,7%) et 42 cas (0,7%), et pulmonaires avec 25 cas (0,3%) et 47 cas (0,8%).

Conclusion : Les cancers hématologiques, mammaires, digestifs, cutanés et pulmonaires sont les localisations les plus fréquemment retrouvées au cours de la SSc en France. Des études complémentaires avec groupe contrôle sont nécessaires afin d'établir une association statistique significative entre ces maladies.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur David Launay

Assesseurs : Monsieur le Professeur Emmanuel Chazard
Monsieur le Docteur Vincent Sobanski
Monsieur le Docteur Anderson Ratsimbazafy