

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Association entre sclérodermie systémique et cancer : étude de
cohorte rétrospective à partir de la base nationale du PMSI**

Présentée et soutenue publiquement le 06 Octobre 2020
à 18:00 au pôle Recherche

Par Guillaume MILLOT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric HACHULLA

Assesseurs :

Monsieur le Professeur David LAUNAY

Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Vincent SOBANSKI

Avertissement

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

Sigles

95%CI	<i>95% Confidence Interval</i> (voir CI95%)
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CI95%	Intervalle de Confiance à 95%
CIM	Classification Internationale des Maladies
CNIL	Commission Nationale Informatique et Libertés
GERD	<i>Gastro-Esophageal Reflux Disease</i> (voir RGO)
HTP	Hypertension Pulmonaire
ICD10	<i>International Classification of Diseases, 10th revision</i> (voir CIM10)
IGS2	Indice de Gravité Simplifié, deuxième version
ILD	<i>Interstitial Lung Disease</i> (voir PID)
IQR	<i>Interquartile Range</i> (Intervalle interquartile)
LNH	Lymphome non-Hodgkinien
LOS	<i>Length Of Stay</i> (durée de séjour)
NHL	Non-Hodgkin Lymphoma
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PH	<i>Pulmonary Hypertension</i>
PID	Pneumopathie Interstitielle Diffuse
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PNDS	Plan National de Diagnostic et de Soins
RGO	Reflux Gastro-Œsophagien
RR	Risque Relatif
SIR	<i>Standardized Incidence Ratios</i> (Rapports d'incidence standardisés)
SSc / ScS	<i>Systemic Sclerosis</i> / Sclérodermie systémique
WHO	<i>World Health Organization</i> (voir OMS)

Sommaire

Avertissement.....	2
Sigles.....	3
Sommaire	4
Préambule.....	6
Introduction.....	7
1 Sclérodermie systémique	7
1.1 Epidémiologie.....	7
1.2 Présentation clinique	8
1.3 Principes de prise en charge	9
2 Cooccurrence de la sclérodermie systémique et des cancers.....	10
3 Etudes épidémiologiques basées sur les registres électroniques	11
4 Objectif	13
Abstract en Anglais.....	14
1 Context.....	14
2 Objective	14
3 Material & methods.....	14
4 Results	15
5 Conclusion.....	15
Article en Anglais.....	16
1 Introduction.....	16
1.1 Systemic sclerosis overview.....	16
1.2 Association between systemic sclerosis and malignancy.....	16
1.3 Objective	17
2 Material & methods.....	17
2.1 Study design.....	17
2.2 Patient selection	18
2.3 Data collection	19
2.4 Outcomes	19
2.5 Statistical analysis	20
3 Results	20
3.1 Patient demographics.....	20
3.2 Patient history during the 3 years preceding the first hospital stay (Cohort A)	
21	

3.3	Associated cancers during 1-year follow-up (Cohort B).....	24
4	Discussion	26
5	Conclusion.....	34
	Discussion en Français.....	35
	Conclusion.....	43
	Liste des tables.....	44
	Liste des figures	45
	Références	46

Préambule

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

- Une introduction en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et 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 sera soumis en complément de l'article reproduit juste après ;
- L'article en anglais, tel qu'il sera 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 Sclérodermie systémique

La sclérodermie systémique (ScS) est une connectivite chronique caractérisée par des manifestations secondaires à trois types d'atteintes dont l'importance respective varie d'un patient à l'autre : une vasculopathie, des manifestations d'auto-immunité, et une fibrose. Cette dernière atteint notamment le revêtement cutané, ce qui a valu son nom à la pathologie. Ces processus physiopathologiques multiples expliquent les présentations cliniques variables de la maladie, ce qui peut rendre son diagnostic complexe et le retarder.

1.1 Epidémiologie

Bien que la ScS soit associée à une morbi-mortalité marquée [1–3], les estimations concernant son incidence et sa prévalence restent approximatives. En effet, les estimations d'incidence de la ScS varient de 0,6 à 122 cas par million d'habitants et par an [4–6]. De même, la prévalence de la ScS est estimée entre 3 et 24 cas pour 100 000 habitants, avec d'importantes variations géographiques [7]. En particulier, les données sur l'épidémiologie de la ScS en France sont très pauvres, et uniquement disponibles concernant la prévalence. En Seine-Saint-Denis, Le Guern *et al* ont estimé la prévalence de la ScS à 158,3 (intervalle de confiance à 95% (IC95%) : 129 – 187) par million d'adultes [8]. En Lorraine, El Adssi *et al* l'ont estimée à 132,2 (IC95% : 115,8 – 154,0) par million d'adultes [9], alors que Meyer *et al* ont rapporté une prévalence estimée de 228,4 (IC95% : 203,7 – 253,1) par million d'adultes dans le département voisin, en Alsace [10]. Dans la plupart des études, le *sex ratio* observé de la ScS est de 4 femmes affectées pour 1 homme.

1.2 Présentation clinique

La présentation clinique de la sclérodermie est variable d'un patient à l'autre. Le phénomène de Raynaud (PR), un acrosyndrome intermittent correspondant à une réponse physiologique exacerbée déclenchée par le froid ou l'émotion, est le syndrome le plus fréquemment rencontré (95% des patients). Il n'est cependant pas spécifique et peut être isolé et non pathologique chez 10 à 15% de la population générale, en particulier les femmes, et est alors désigné par le terme PR primitif [11]. Il peut également s'inscrire dans le cadre d'autres maladies de système ou être secondaire à des atteintes vasculaires d'une autre origine. Les manifestations cutanées sont quasi constantes, excepté dans la ScS *sine scleroderma*, et peuvent se présenter sous forme œdémateuse avec extrémités infiltrées, sous forme indurée avec un épaissement cutané pouvant notamment modifier les traits du visage, ou sous forme atrophique avec peau fine voire revenant à la normale [12]. Ces trois formes se succèdent classiquement mais inconstamment. L'atteinte cutanée est au mieux évaluée par le score de Rodnan modifié [13]. L'atteinte cutanée et le PR peuvent également se compliquer de troubles trophiques : ulcérations digitales, cicatrices pulpaire ou calcinoses. Les télangiectasies sont également classiques, notamment sur le visage. L'atteinte musculo-squelettique n'est pas spécifique mais permet souvent d'évoquer la probabilité d'une maladie de système, typiquement sous la forme de synovites avec arthralgies d'horaire inflammatoire, fréquemment accompagnées de raideur. Comme le PR, l'atteinte digestive la plus fréquente, le reflux gastro-œsophagien (RGO), est aspécifique et indifférenciable, individuellement, d'un RGO primitif [14]. Les troubles du transit sont également fréquemment rapportés.

La ScS peut également se compliquer d'atteintes viscérales avec un potentiel de morbi-mortalité [1] : la pneumopathie interstitielle diffuse (PID), l'hypertension

pulmonaire (HTP), diverses formes d'atteintes cardiaques (insuffisance cardiaque, troubles du rythme), ou encore la crise rénale sclérodermique. La détection de ces atteintes d'organes est associée à une amélioration du pronostic des patients [2,3]. D'autres causes de mortalité associées à la ScS, c'est-à-dire sans lien direct démontré avec la maladie, sont également fréquemment rapportées, notamment les infections, les cancers ou les maladies cardiovasculaires [1]. Le lien entre la ScS et ces événements peut être indirect, notamment via des effets indésirables des traitements et les conséquences de la modulation du système immunitaire nécessaire au contrôle de la maladie.

1.3 Principes de prise en charge

En l'absence de traitement de fond ayant prouvé une efficacité pour le contrôle global de la maladie (en dehors du cadre spécifique de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques après conditionnement par CYCLOPHOSPHAMIDE haute dose), la prise en charge de la ScS est conditionnée par les atteintes d'organes mises en évidence au cours du suivi [12,15,16]. Les mesures générales non médicamenteuses sont la base de toute prise en charge, notamment articulée autour de l'éducation thérapeutique des patients. En présence d'atteintes viscérales sévères, des traitements vasodilatateurs (analogues des prostacyclines, antagonistes de l'endothéline, inhibiteurs de la phosphodiesterase 5) ou immunosuppresseurs (corticothérapie, CYCLOPHOSPHAMIDE, METHOTREXATE, MYCOPHENOLATE MOFETIL...) seront fréquemment mis en place. La prise en charge s'articule idéalement autour de centres de référence, avec une prise en charge multidisciplinaire impliquant des professionnels de santé formés aux spécificités de la ScS. Les adaptations du mode de vie et l'implication d'associations de patients ont également

un rôle non négligeable dans la prise en charge des patients. Le suivi s'attachera également à rechercher les maladies associées, parmi lesquelles les effets indésirables potentiels des traitements comme les infections, l'ostéoporose, le diabète, les maladies cardiovasculaires ou encore les cancers [1,12].

2 Cooccurrence de la sclérodermie systémique et des cancers

En France, en 2016, les cancers représentaient la première cause de mortalité chez les hommes et la seconde cause de mortalité chez les femmes après les maladies cardiovasculaires [17]. Depuis les années 1970, plusieurs travaux ont fait état d'une relation potentielle entre ScS et cancers. La fréquence de cette association, dont la physiopathologie reste incomplètement élucidée, dépasse une co-incidence fortuite.

Les premières données sur l'association ScS et cancers ont été publiées de 1979 à 1993. Ces études, d'effectif limité, mesuraient l'incidence de cancers dans des échantillons de patients sclérodermiques [18–20]. Des taux standardisés d'incidence ou SIR (Standardized Incidence Ratios) étaient calculés afin de comparer l'incidence observée dans cette population par rapport à celle attendue dans la population générale en fonction de l'âge et du sexe des individus composant l'échantillon. Roumm et Medsger rapportaient ainsi un SIR de 1,81 ($p = 0,05$) dans un échantillon de 262 patients sclérodermiques [19], et Abu-Shakra *et al* rapportaient un SIR de 2,1 (IC95%, 1,52 – 2,91) parmi 248 patients [20]. Des inégalités étaient rapportées selon les types de cancers, avec une surreprésentation des cancers du sein, des cancers des organes génitaux féminins, des hémopathies malignes et des cancers pulmonaires. A partir des années 1990, des études de cohorte sont venues renforcer ces données, à partir de données issues de dossiers médicaux informatisés ou de registres systématiques de

patients atteints de ScS [21–27]. Un résumé des SIR rapportés est proposé dans la Table 1. Les méta-analyses rassemblant ces données confirmaient, avec des effectifs plus importants, une augmentation significative du risque de cancer chez les patients atteints de ScS (SIR 1,41 (IC95%, 1,18 – 1,68) [28] et 1,75 (IC95%, 1,41 – 2,18) [29]), avec une surreprésentation des cancers du poumon et des hémopathies malignes mais pas des cancers du sein ou digestifs [28–30].

3 Etudes épidémiologiques basées sur les registres électroniques

L'utilisation des registres électroniques pour mesurer et uniformiser les ressources en santé a débuté dans les années 1990, avec, en France, la création du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information [31]. Ces bases de données permettent l'enregistrement prospectif, systématique et obligatoire de l'activité de soins, standardisé à l'aide de classifications comme la classification internationale des maladies [32] ou la classification commune des actes médicaux [33]. Elaborées pour estimer le coût financier de l'activité hospitalière, indépendamment de la nature publique ou privée des établissements, ces bases peuvent également être réutilisées pour répondre à des questions épidémiologiques avec une puissance supérieure aux méthodologies usuelles [34–36]. Dans le cadre particulier des maladies rares comme les connectivites, cette méthodologie permet l'élaboration d'études épidémiologiques analytiques avec un effectif suffisant pour mettre en évidence des événements trop rares pour être détectés dans une cohorte traditionnelle sur un intervalle de temps court [37–40].

Table 1: Résumé des études de cohorte étudiant le risque de cancer chez les patients sclérodermiques

Premier auteur, année	Pays	Type d'étude	Effectif	SIR de cancer ; IC95%	Localisations les plus fréquentes
Rosenthal, 1995 [21]	Suède	Dossiers informatisés et registre national de cancers	1019 patients	1,5 ; 1,2 – 1,9	Poumon, peau, foie, hémopathies
Hill, 2003 [22]	Australie	Cohorte prospective de patients ScS	441 patients	1,99 ; 1,46 – 2,65	Poumon
Chatterjee, 2005 [23]	Etats-Unis	Croisement de registres de ScS et de cancers	538 patients	0,91 ; 0,66 – 1,22	Poumon, sein, organes génitaux
Derk, 2006 [24]	Etats-Unis	Cohorte rétrospective de patients ScS	769 patients	1,55 ; 1,16 – 1,93	Œsophage, VADS
Olesen, 2010 [25]	Danemark	Registre national électronique	2040 patients	1,4 ; 1,2 – 1,6	Poumon, hémopathies malignes, peau
Kuo, 2012 [26]	Taiïwan	Registre national électronique	2053 patients	1,63 ; 1,31 – 2,01	Poumon, VADS, hémopathies malignes
Szekanecz, 2012 [27]	Hongrie	Cohorte rétrospective de patients ScS	218 patients	1,07 ; 0,82 – 1,38	Poumon, sein, hémopathies malignes

SIR : Standardized Incidence Ratio. IC95% : Intervalle de Confiance à 95%. ScS : Sclérodémie systémique. VADS : Voies Aéro-Digestives Supérieures.

4 Objectif

Au vu des données actuelles de la littérature, un lien entre ScS et cancer est suspecté, et des hypothèses ont été émises quant à des mécanismes de lien de causalité [41–44] avec l'identification de facteurs de risque de survenue d'un cancer chez certains patients atteints de ScS [44,45]. La surincidence de cancers a néanmoins été mesurée par le calcul de SIR, basé sur la comparaison de l'incidence dans un échantillon souvent de taille limitée, à une incidence estimée dans la population générale à partir de données imprécises, avec un risque de biais non négligeable, et sur des périodes variables.

L'objectif de ce travail est donc d'étudier le risque global et spécifique de cancer chez des patients atteints de ScS, hospitalisés en France entre 2008 et 2014, en les comparant à des témoins hospitalisés sur la même période, appariés sur l'âge, le sexe et la région géographique.

Abstract en Anglais

1 Context

Systemic sclerosis (SSc) is a rare connective tissue disease responsible for various organ involvements. Previous studies with limited samples showed an increased incidence of cancer among SSc patients with discrepancies depending on cancer localization.

2 Objective

To measure the incidence of cancer among newly diagnosed SSc patients, compared to matched controls, in the year following diagnosis.

3 Material & methods

Epidemiological case-control study using data prospectively registered in the PMSI database using hospital discharge reports. Patients admitted from 2008 to 2014 with an ICD-10 code corresponding to SSc (M34*) were included in the SSc group. Controls were patients admitted for appendicitis matched by age, sex, geographic area, and period of admission. Cohort A consisted of patients admitted from 2010 to 2014 and was used for 3-year medical history analysis. Cohort B consisted of patients admitted from 2010 to 2013 and was used for 1-year follow-up analysis. Primary outcome was the overall incidence of cancer in the year following SSc diagnosis compared to said incidence among control patients.

4 Results

17,637 SSc patients were identified, with 5,282 included in cohort A and 5,904 included in cohort B. 49,155 matched controls were identified, with 13,736 included in cohort A and 21,136 included in cohort B. The sex ratio was 4 women:1 man, and mean age was 59.6 ± 15.7 . Cancer was more frequently observed among SSc patients than controls during follow-up (413 (7.00%) versus 1,043 (4.93%), relative risk [RR] 1.42; 95%CI, 1.26 – 1.58) while similar cancer prevalence was observed in 3-year history (431 (8.16%) versus 1,109 (8.07%), $p = 0.869$). SSc patients presented an increased frequency of hematologic malignancies (RR 3.75; 2.86 – 4.91) that was already observable in 3-year history (RR 3.63; 2.80 – 4.70), and an increased incidence of breast (RR 1.73; 1.30 – 2.31), esophagus (RR 3.57; 1.25 – 10.20), skin (RR 2.94; 1.96 – 4.43), lung (RR 3.23; 2.18 – 4.79), upper aero-digestive tract (RR 3.41; 1.88 – 6.20) and endocrine system (RR 2.91; 1.39 – 6.04) malignancies.

5 Conclusion

When compared to matched controls, SSc patients were more likely to have a history of hematologic malignancy, and to develop various solid or non-solid organ cancers in the year following SSc diagnosis.

Article en Anglais

1 Introduction

1.1 Systemic sclerosis overview

Systemic sclerosis (SSc) is a rare connective tissue disease characterized by fibrosis, auto-immunity and vasculopathy, with various organ involvement including skin, lung, digestive tract, heart and kidney [46]. Its epidemiology shows significant geographical variations, with estimates of annual incidence spanning from 3 to 23 per million [5] and large variations in estimates of prevalence between 31 and 2370 per million [7]. SSc predominantly affects women, with a sex ratio of about 4:1 [4]. Patients suffering from SSc show an increase in mortality, with an observed annual mortality of 68 per 1000 person-years, and causes of death attributable to the disease accounting for more than half of those deaths [1]. Severe organ involvements include lung, with interstitial lung disease (ILD) and/or pulmonary hypertension (PH), cardiac involvement with heart failure and arrhythmia, and renal involvement with scleroderma renal crisis.

1.2 Association between systemic sclerosis and malignancy

Numerous studies have shown an increased risk of cancer among patients suffering from SSc, with a recent meta-analysis showing a relative risk (RR) for cancer development of 1.75 (95% Confidence Interval (CI) 1.41 – 2.18) compared to general population [29] with various temporal relationships. Although this association is widely accepted, the underlying pathophysiology has yet to be determined. Several non-mutually-exclusive hypotheses have been proposed [43]: SSc is sometimes considered to be a paraneoplastic syndrome when it is closely co-incident with cancer

– particularly with several auto-antibody specificities such as anti-RNA-polymerase 3 [47,48], but the relationship might be more complex and involve, to various extents, prolonged immunosuppressive therapy, chronic inflammation, or shared susceptibilities between both diseases [43]. The increased risk of cancer does not appear to be significant for every cancer localization, with global agreement regarding an increased risk for lung cancer and hematologic malignancy [28,30], but conflicting data for other localizations [25,27,29]. Such discrepancies might be explained by uncontrolled local variations, or by inadequate controls for comparison, for instance using standardized incidence ratios. To address this issue, we set out to use exhaustive data extracted from a French health system database and to use matched patients hospitalized at the same period and in the same geographical area.

1.3 Objective

The main objective of this study was to assess the overall and specific risk of cancer in patients presenting with SSc hospitalized in France between 2008 and 2014, compared to controls matched according to age, gender, period of hospitalization and geographical area.

2 Material & methods

2.1 Study design

This was an epidemiological case-control study performed using the PMSI (*Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information*, information technologies medical program) database, in which data are collected prospectively. The PMSI database is a comprehensive collection of hospital admissions in France in which hospital stays are recorded using discharge reports, providing administrative,

demographic and medical data. Medical data are encoded using, on the one hand, the French version of the 10th revision of the International Classification of Diseases (ICD-10) [32] for primary and secondary diagnoses. The establishment of discharge reports is mandatory for public and private establishments alike, regardless of their for-profit or nonprofit organization, since 2008. Patients are attributed a unique national identification code, allowing for follow-up data through recurrent hospital stays in any of the hospitals, while maintaining anonymity.

The use of this database for health research is regulated by the national committee for information technologies and liberties or CNIL (*Commission Nationale Informatique et Libertés*) and has been approved for the present study (reference number: 2049035).

2.2 Patient selection

Data were extracted regarding hospital stays from 2008, January the 1st to 2014, December the 31st.

Patients who were 18 to 99 years-old were included once systemic sclerosis (SSc) appeared for the first time as a primary or secondary diagnosis in the study period, using ICD-10 codes M34.0 to M34.9. They were then followed up until the end of the study period or until death if it occurred during follow-up. Localized forms of the disease (e.g. codes L94.0 and P83.8) were not included.

Patients in the control group were patients admitted during the study period for acute appendicitis as defined by hospital stays with a primary diagnosis corresponding to acute appendicitis (ICD-10 codes K35 to K38). These patients were matched by age, gender and geographic area to SSc patients. Given data from a previous work (personal unpublished data), administrative regions (13 metropolitan regions and

overseas territories regrouped in a fourteenth category [49]) were used, since geographic incidence discrepancies were consistent with those.

Given the lack of data prior to 2008, only patients captured after 2011, January the 1st were included for the 3-year history analysis to exclude prevalent cases (Cohort A). Given insufficient follow-up duration, patients captured after 2013, December the 31st were excluded for 1-year follow-up (Cohort B).

2.3 Data collection

For every patient included in the SSc or control groups, the following data were collected: age, sex, ICD-10 primary and secondary diagnostic codes, dates of stay and length of stay (LOS in days, with ambulatory stays counted as LOS=1). ICD-10 and CCAM codes were mapped in clinically relevant categories.

2.4 Outcomes

To assess the association between SSc and cancer, the primary outcome of this study was to estimate the relative risk of overall incident cancer after the diagnosis of SSc as compared with the risk of incident cancer in matched control patients admitted for acute appendicitis during a 1-year follow-up period.

Secondary outcomes were:

- To study the relative risk of specific incident cancers after the diagnosis of SSc as compared with the risk of specific incident cancers in matched control patients during a 1-year follow-up;
- To measure the prevalence of overall and specific cancers in patients diagnosed with SSc compared to that of matched control patients admitted for acute appendicitis using 3-year prior history;

- To describe medical characteristics of patients newly diagnosed with SSc and to compare them with those of matched control patients admitted for acute appendicitis.

2.5 Statistical analysis

Data regarding continuous variables were reported as mean \pm standard deviation. When variables distribution was observed to be asymmetrical, data were reported as median, first and third quartiles (median; interquartile range (IQR)). 95% confidence intervals (95%CI) were calculated using central limit theorem. Discrete variables were expressed as frequency (percentage), with 95%CI calculated according to binomial distribution. Categorical variables were compared using either chi-square test or Fisher's exact test whenever appropriate. Means were compared using Welch's two-sample *t*-test and analysis of variance (ANOVA). All tests were performed in a two-tailed manner. *P* values were considered significant when inferior to 0.05 and reported as "*p* = 0" when calculated below 10^{-10} .

Statistical analyses were performed using R version 3.3.2 [50].

3 Results

3.1 Patient demographics

Between 2008 and 2014, 17,637 SSc patients accounted for 162,671 hospital stays in France. During the same period, 327,098 adults were admitted to the hospital for appendicitis, and these patients accounted for 992,467 hospital stays, including 665,369 stays that took place before or after the one related to appendicitis. Mean age for each sample was 59.6 ± 15.7 for SSc patients and 38.1 ± 17.5 for appendicitis

patients ($p=0$). Women represented 81.2% of SSc patients and 49.0% of appendicitis patients ($p=0$). Stratified sampling using 10 age classes, sex and administrative regions ($n=14$) allowed sampling with 3 age-and-sex matched controls for each case, with 23 strata (out of 280) not meeting the expected amount of controls. After excluding patients that fitted both groups ($n=48$), this allowed for the inclusion of 17,613 cases accounting for 162,451 hospital stays, and 49,155 matched controls accounting for 181,199 hospital stays. A flowchart is presented in Figure 1.

3.2 Patient history during the 3 years preceding the first hospital stay (Cohort A)

Patient history was available for 5,282 cases and 13,736 controls admitted between 2011, January the 1st and 2014, December the 31st. Cases had significantly more hospital stays than control (3.52 ± 4.71 versus 2.21 ± 2.86 , $p=0$), and significantly more days spent in the hospital (16.4 ± 27.7 versus 9.05 ± 18.5 , $p=0$). Cases were significantly more likely to suffer from associated disorders than patients except for dyslipidemia (Table 2). There was no difference when considering overall cancer history between cases (431, 8.16%) and control patients (1,109, 8.07%). Cases were significantly more likely to have a history of hematologic malignancy than controls (118 (2.23%) versus 109 (0.79%), $p < 0.001$), whereas they were less likely to have a history of reproductive organs cancer: 25 (0.47%) versus 139 (1.01%) for female ($p < 0.001$) and 23 (0.44%) versus 94 (0.68%) for male ($p = 0.063$).

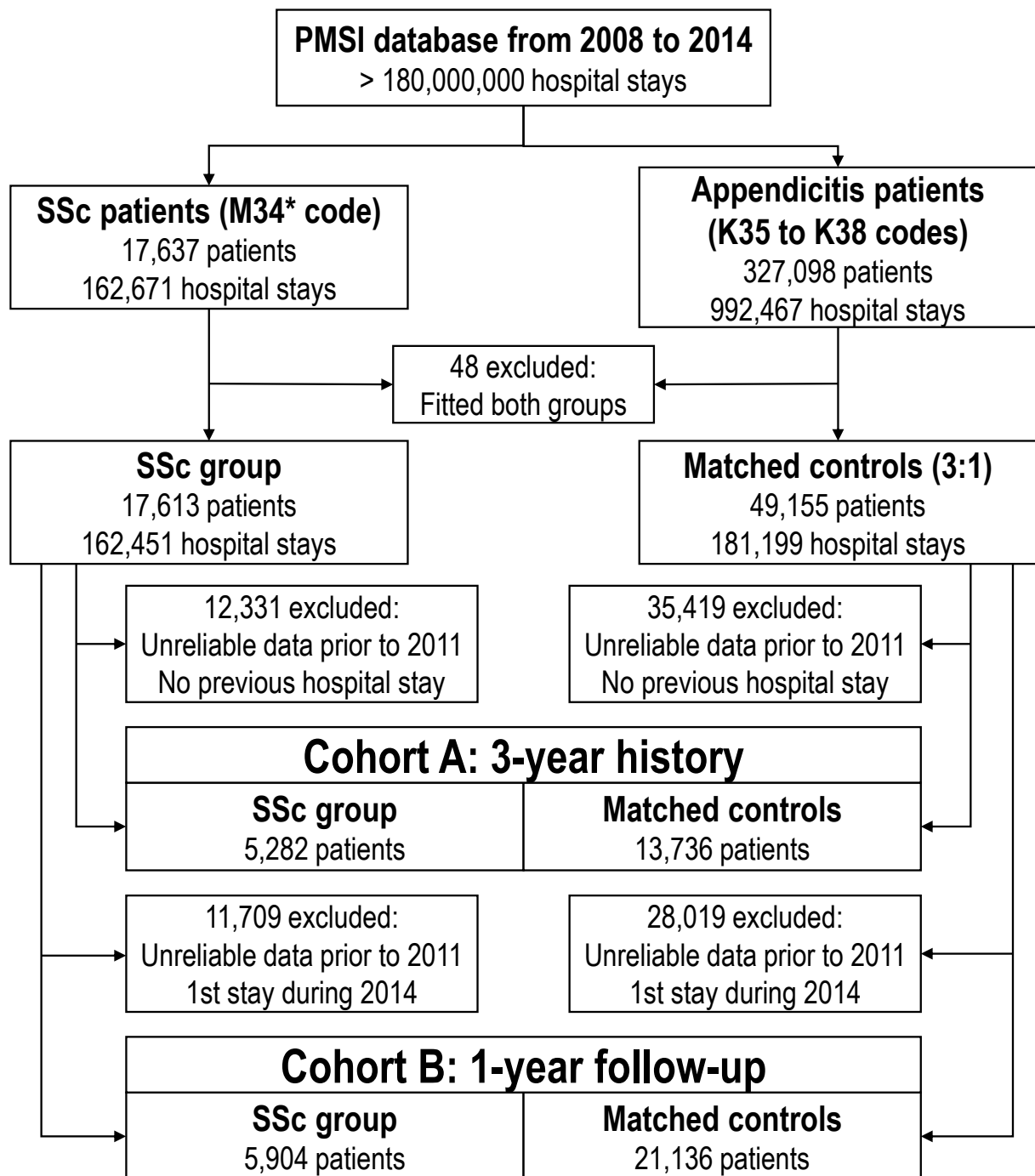


Figure 1: Flowchart

There was also a trend towards less breast cancer history among cases (82, 1.55%) compared to controls (272, 1.98%) ($p = 0.058$). In-depth analysis showed that every subtype of hematologic malignancy was significantly more frequent among cases than controls, whereas reproductive organs cancer only differed significantly for ovaries among women (12 (0.23%) versus 74 (0.54%), $p = 0.006$) and for prostate among men

Table 2: Reported associated diseases (3-year history)

Associated diagnoses (3-year history)	SSc patients (n = 5,282)	Control patients (n = 13,736)	p-value
Hypertension	1365 (25.8%)	3064 (22.3%)	< 0.001
Digestive disorders*	1303 (24.7%)	3180 (23.2%)	0.029
Esophageal disorders	683 (12.9%)	676 (4.92%)	< 0.001
Infections	1124 (21.3%)	1717 (12.5%)	< 0.001
Respiratory disorders**	1073 (20.3%)	1072 (7.80%)	< 0.001
Interstitial lung disease	358 (6.78%)	31 (0.23%)	< 0.001
Pulmonary hypertension	288 (5.45%)	53 (0.39%)	< 0.001
Cardiac disorders	1052 (19.9%)	1701 (12.4%)	< 0.001
Neurological disorders	907 (17.2%)	1438 (10.5%)	< 0.001
Hematologic disorders	796 (15.1%)	877 (6.38%)	< 0.001
Undernutrition	629 (11.9%)	560 (4.08%)	< 0.001
Dyslipidemia	538 (10.2%)	1303 (9.49%)	0.152
Psychological disorders	534 (10.1%)	949 (6.91%)	< 0.001
Vascular disorders	514 (9.73%)	515 (3.75%)	< 0.001
Diabetes mellitus	473 (8.95%)	879 (6.40%)	< 0.001
Endocrine disorders	470 (8.90%)	766 (5.58%)	< 0.001
Renal disorders	374 (7.08%)	479 (3.49%)	< 0.001
Bone and joint disorders	363 (6.87%)	273 (1.99%)	< 0.001
Skin disorders	283 (5.36%)	43 (0.31%)	< 0.001
Hydroelectrolytic disorders	261 (4.94%)	379 (2.76%)	< 0.001
<i>Associated immune disorders</i>			
Sjögren's syndrome	249 (4.71%)	18 (0.13%)	< 0.001
Other connective tissue diseases***	491 (9.30%)	41 (0.30%)	< 0.001
Inflammatory rheumatism	215 (4.07%)	97 (0.71%)	< 0.001
Vasculitis	84 (1.59%)	33 (0.24%)	< 0.001
Primary biliary cirrhosis	56 (1.06%)	4 (0.03%)	< 0.001

* Excluding esophageal disorders. ** Excluding interstitial lung disease and pulmonary hypertension. *** Excluding Sjögren's syndrome.

(21 (0.40%) versus 91 (0.66%), $p = 0.042$). Comprehensive data regarding 3-year history of cancer are presented in Table 3.

3.3 Associated cancers during 1-year follow-up (Cohort B)

Patient follow-up was available for 5,904 cases and 21,136 controls admitted between 2011, January the 1st and 2013, December the 31st. Cases had significantly more hospital stays than control (2.90 ± 2.69 versus 1.54 ± 1.27 , $p=0$) and significantly more days spent in the hospital (16.2 ± 25.8 versus 9.53 ± 11.4 , $p=0$). Cases were significantly more likely to be admitted with a diagnosis of cancer during the follow-up period than controls (413 (7.00%) versus 1,043 (4.93%), RR = 1.42; 95%CI 1.26 – 1.58). Comprehensive data regarding 1-year follow-up cancer diagnoses are presented in Table 4. A significantly higher risk of hematologic malignancy was observed for SSc patients compared to control patients (107 (1.81%) versus 102 (0.48%), RR = 3.75; 95%CI, 2.86 – 4.91), with non-Hodgkin lymphoma and leukemia accounting for most of this category in both groups (RR = 4.88; 95%CI, 3.11 – 7.64 and 2.92; 95%CI, 1.92 – 4.43 respectively). Breast cancer was also more frequently observed among SSc patients (69 (1.17%) versus 142 (0.67%), RR = 1.73; 95%CI, 1.30 – 2.31). Conversely, the incidence of digestive tract malignancies was lower in the SSc group than in the control group (61 (1.03%) versus 450 (2.13%), RR = 0.48; 95%CI, 0.37 – 0.63). In-depth analysis showed a significantly higher risk of esophageal cancer (7 (0.12%) versus 7 (0.03%), RR = 3.57; 95%CI, 1.25 – 10.20), but a significantly lower incidence of colorectal cancer (40 (0.68%) versus 391 (1.85%), RR = 0.36; 95%CI, 0.26 – 0.50). Skin cancers were also more frequent in the SSc group (42 (0.71%) versus 51 (0.24%), RR = 2.94; 95%CI, 1.96 – 4.43), both for melanoma and non-melanoma. An increase in lung (47 (0.80%) versus 42 (0.25%), RR = 3.23;

95%CI, 2.18 – 4.79), upper aero-digestive tract (21 (0.36%) versus 22 (0.10%), RR = 3.41; 95%CI, 1.88 – 6.20) and endocrine system (13 (0.22%) versus 16 (0.08%), RR = 2.90; 95%CI, 1.39 – 6.04) malignancy was observed as well among SSc patients compared to control patients.

Table 3: Associated cancer types (3-year medical history)

Associated cancer types (3-year history)	SSc patients (n = 5,282)	Control patients (n = 13,736)	Relative Risk [95% CI]
Overall cancer	431 (8.16%)	1,109 (8.06%)	1.01 [0.90 – 1.12]
<i>Hematologic malignancies</i>	118 (2.23%)	109 (0.79%)	3.63 [2.80 – 4.70]
Non-Hodgkin's Lymphoma	51 (0.97%)	44 (0.32%)	3.89 [2.60 – 5.81]
Leukemia	44 (0.83%)	45 (0.33%)	3.28 [2.16 – 4.96]
Myeloma	19 (0.36%)	18 (0.13%)	3.54 [1.86 – 6.74]
Hodgkin's lymphoma	8 (0.15%)	5 (0.04%)	5.37 [1.75 – 16.41]
Others	4 (0.08%)	0	-
Breast	82 (1.55%)	272 (1.98%)	1.01 [0.79 – 1.29]
<i>Digestive tract</i>	55 (1.04%)	163 (1.19%)	1.13 [0.83 – 1.53]
Colorectal	31 (0.59%)	104 (0.76%)	1.00 [0.67 – 1.49]
Esophagus	4 (0.08%)	5 (0.04%)	2.68 [0.72 – 9.99]
Liver	4 (0.08%)	16 (0.12%)	0.83 [0.28 – 2.50]
Biliary tract	3 (0.06%)	3 (0.02%)	3.35 [0.67 – 16.63]
Others	20 (0.38%)	46 (0.33%)	1.45 [0.86 – 2.46]
<i>Skin</i>	55 (1.04%)	143 (1.04%)	1.29 [0.94 – 1.75]
Non-melanoma	43 (0.81%)	125 (0.91%)	1.15 [0.81 – 1.63]
Melanoma	13 (0.25%)	21 (0.15%)	2.07 [1.04 – 4.14]
Lung	25 (0.47%)	52 (0.38%)	1.61 [1.00 – 2.59]
<i>Female genital organs</i>	25 (0.47%)	139 (1.01%)	0.60 [0.39 – 0.92]
Ovary	12 (0.23%)	74 (0.54%)	0.54 [0.29 – 1.00]
Uterine cervix	6 (0.11%)	25 (0.18%)	0.80 [0.33 – 1.96]
Uterine body	8 (0.15%)	41 (0.30%)	0.65 [0.30 – 1.39]
Uterine (others)	0	3 (0.02%)	-
Vulva and vagina	2 (0.04%)	2 (0.01%)	3.35 [0.47 – 23.83]
Others	1 (0.02%)	5 (0.04%)	0.67 [0.07 – 5.74]

<i>Male genital organs</i>	23 (0.44%)	94 (0.68%)	0.82 [0.52 – 1.29]
Prostate	21 (0.40%)	91 (0.66%)	0.77 [0.48 – 1.24]
Testicle	2 (0.04%)	2 (0.01%)	3.35 [0.47 – 23.83]
Upper aero-digestive tract	19 (0.36%)	37 (0.27%)	1.72 [0.99 – 2.99]
<i>Urinary tract</i>	18 (0.34%)	25 (0.18%)	2.41 [1.32 – 4.42]
Bladder	17 (0.32%)	63 (0.46%)	0.90 [0.53 – 1.54]
Others	3 (0.06%)	10 (0.07%)	1.00 [0.27 – 3.65]
Endocrine system	16 (0.30%)	31 (0.23%)	1.73 [0.94 – 3.16]
Kidney	10 (0.19%)	25 (0.18%)	1.34 [0.64 – 2.79]
Central nervous system	4 (0.08%)	10 (0.07%)	1.34 [0.42 – 4.28]
Chest	2 (0.04%)	3 (0.02%)	2.23 [0.37 – 13.39]
Bone and cartilage	2 (0.04%)	4 (0.03%)	1.67 [0.30 – 9.16]
<i>In situ</i>	29 (0.55%)	96 (0.70%)	1.01 [0.67 – 1.53]
<i>Metastases</i>	81 (1.53%)	252 (1.83%)	1.07 [0.84 – 1.38]
Lymphatic	48 (0.91%)	99 (0.72%)	1.62 [1.15 – 2.29]
Respiratory / digestive	35 (0.66%)	149 (1.08%)	0.78 [0.54 – 1.13]
Others	21 (0.40%)	62 (0.45%)	1.13 [0.69 – 1.86]
Others	8 (0.15%)	46 (0.33%)	0.58 [0.27 – 1.23]

4 Discussion

The objective of this work was to study the association between SSc and cancer in more than 5,000 SSc patients admitted in French hospitals between 2008 and 2014, compared to controls matched by sex, age, and geographic area of residence. The main findings of this study include: (i) an increased overall risk of malignancy in the year following SSc diagnosis (7.00% versus 4.93%, RR = 1.42) contrasting with similar frequency of cancer history, (ii) an increased frequency of hematologic malignancies both in 3-year medical history and in 1-year follow-up, and (iii) an increased incidence of esophagus, breast, skin, lung, upper aero-digestive tract and endocrine system malignancies in the year following SSc diagnosis.

When considering the demographic data of SSc patients, the results from the present study are consistent with previously reported data: female:male sex ratio is often observed to be close to 4:1 [4], with most diagnoses made after the fifth decade [7,51,52].

Table 4: Associated cancer types (1-year follow-up)

Associated cancer types (1-year follow-up)	SSc patients (n = 5,904)	Control patients (n = 21,136)	Relative Risk [95%CI]
Overall cancer	413 (7.00%)	1,043 (4.93%)	1.42 [1.26 – 1.58]
<i>Hematologic malignancies</i>	107 (1.81%)	102 (0.48%)	3.75 [2.86 – 4.91]
Non-Hodgkin’s Lymphoma	45 (0.76%)	33 (0.16%)	4.88 [3.11 – 7.64]
Leukemia	40 (0.68%)	49 (0.23%)	2.92 [1.92 – 4.43]
Myeloma	23 (0.39%)	17 (0.08%)	4.84 [2.58 – 9.05]
Hodgkin’s lymphoma	7 (0.12%)	6 (0.03%)	4.17 [1.40 – 12.42]
Others	3 (0.05%)	1 (0.00%)	10.73 [1.11 – 103.2]
Breast	69 (1.17%)	142 (0.67%)	1.73 [1.30 – 2.31]
<i>Digestive tract</i>	61 (1.03%)	450 (2.13%)	0.48 [0.37 – 0.63]
Colorectal	40 (0.68%)	391 (1.85%)	0.36 [0.26 – 0.50]
Esophagus	7 (0.12%)	7 (0.03%)	3.57 [1.25 – 10.20]
Liver	6 (0.10%)	18 (0.09%)	1.19 [0.47 – 3.00]
Biliary tract	1 (0.02%)	1 (0.00%)	3.57 [0.22 – 57.22]
Others	14 (0.24%)	50 (0.24%)	1.00 [0.55 – 1.81]
<i>Skin</i>	42 (0.71%)	51 (0.24%)	2.94 [1.96 – 4.43]
Non-melanoma	31 (0.53%)	42 (0.20%)	2.64 [1.66 – 4.19]
Melanoma	12 (0.20%)	11 (0.05%)	3.90 [1.72 – 8.84]
Lung	47 (0.80%)	52 (0.25%)	3.23 [2.18 – 4.79]
<i>Female genital organs</i>	36 (0.61%)	110 (0.52%)	1.17 [0.80 – 1.70]
Ovary	13 (0.22%)	79 (0.37%)	0.58 [0.32 – 1.05]
Uterine cervix	8 (0.14%)	12 (0.06%)	2.38 [0.97 – 5.83]
Uterine body	8 (0.14%)	19 (0.09%)	1.50 [0.66 – 3.44]
Uterine (others)	3 (0.05%)	5 (0.02%)	2.14 [0.51 – 8.98]
Vulva and vagina	2 (0.03%)	1 (0.00%)	7.15 [0.64 – 78.94]
Others	3 (0.05%)	5 (0.02%)	2.14 [0.51 – 8.98]

<i>Male genital organs</i>	15 (0.25%)	49 (0.23%)	1.09 [0.61 – 1.95]
Prostate	12 (0.20%)	48 (0.23%)	0.89 [0.47 – 1.68]
Testicle	3 (0.05%)	1 (0.00%)	10.73 [1.11 – 103.2]
Upper aero-digestive tract	21 (0.36%)	22 (0.10%)	3.41 [1.88 – 6.20]
<i>Urinary tract</i>	13 (0.22%)	32 (0.15%)	1.45 [0.76 – 2.76]
Bladder	11 (0.19%)	26 (0.12%)	1.51 [0.74 – 3.06]
Others	2 (0.03%)	6 (0.03%)	1.19 [0.24 – 5.91]
Endocrine system	13 (0.22%)	16 (0.08%)	2.90 [1.39 – 6.04]
Kidney	6 (0.10%)	33 (0.16%)	0.65 [0.27 – 1.55]
Central nervous system	7 (0.12%)	5 (0.02%)	5.01 [1.59 – 15.78]
Chest	5 (0.08%)	2 (0.01%)	8.94 [1.73 – 46.11]
Bone and cartilage	2 (0.03%)	1 (0.00%)	7.15 [0.64 – 78.94]
<i>In situ</i>	23 (0.39%)	34 (0.16%)	2.42 [1.42 – 4.10]
<i>Metastases</i>	109 (1.85%)	323 (1.53%)	1.20 [0.97 – 1.49]
Lymphatic	51 (0.86%)	83 (0.39%)	2.19 [1.55 – 3.11]
Respiratory / digestive	61 (1.03%)	242 (1.14%)	0.90 [0.68 – 1.19]
Others	40 (0.68%)	86 (0.41%)	1.66 [1.14 – 2.42]
Others	13 (0.22%)	60 (0.28%)	0.77 [0.42 – 1.41]

Few and conflicting data are available regarding comorbidities among SSc patients, and the ICD-10 does not allow for distinction between SSc specific organ involvements and co-occurring diseases. The frequencies observed in the 3-year history analysis are partially consistent with those reported in the literature [53], but some seem underestimated, such as ILD (6.78%), PH (5.45%), bone and joint disorders (6.87%), skin disorders (5.36%) and renal disorders (5.36%).

Several points must be made regarding those discrepancies. First, we herein studied patients with a new diagnosis of SSc. Some specific organ involvements, such as ILD and PH, develop later in the disease [54], and the estimated prevalence of PH vary from 6% to 19% depending on diagnostic algorithms and patient selection [55–58].

Second, some disorders might be underestimated given the nature of the database. Indeed, since the PMSI is the basis of hospital activity valuation, some comorbidities (i.e. those that significantly affect this valuation) are more likely to be reported than others. This could explain a lower observed frequency of bone and joints, inflammatory rheumatism, skin, and Sjögren's syndrome (given the overlap of the latter one with SSc). The unusually higher frequency of primary biliary cirrhosis (1.06% versus an overall prevalence estimated to range from 2 to 40 per 100,000 people [59]) has already been observed among SSc patients [60].

The main result of this study is an increased incidence in cancer during the 1-year follow-up period (RR = 1.42; 95%CI, 1.26 – 1.58) contrasting with similar history of cancer in 3-year medical history (8.16% versus 8.07%). This association has been widely studied over the years [21,24,26,61] with recent estimates of SIR similar to the RR we measured : 1.41 (95%CI 1.18 – 1.68) [28], 1.75 (95%CI 1.41 – 2.18) [29] and 1.4 (95%CI 1.2 – 1.6) [25]. The mechanistic relationship behind this co-occurrence has yet to be fully explored, but several hypotheses have been proposed [42–44]: a facilitating role of chronic inflammation and fibrosis, two-sided interactions between cancer and auto-immunity (the selection of auto-reactive lymphocyte clones due to the presence of tumor cells, or the promotion of auto-reactive clones preventing the selection of cancer-reactive clones) [41], common genetic or epigenetic risk factors, immunomodulating therapies, and environmental or occupational exposure (e.g. silica [62]). The prototypical model of those candidate mechanisms is represented by paraneoplastic SSc, where SSc is considered to be directly linked to the synchronous diagnosis of cancer, possibly by common antigens expressed by malignant cells and with a causative role in the development of SSc [41,44]. One of several factors limiting

research on this relationship is diagnostic latency associated with SSc, with first symptoms often developing years prior to diagnosis [45,63].

Recent data studying the association between SSc and cancer focused on the identification of risk factors predicting this association. With a cancer prevalence varying from 7% to 16%, these studies identified auto-antibody specificity [64–67], temporal clustering [64,67], clinical phenotypes [67], age and ethnicity [65] as risk factors. In these studies, the most frequently reported cancer localizations were breast [64,66,67], lung [66,67] and hematologic malignancies [66]. Although these findings seem consistent with our results, the PMSI database did not allow us to collect data regarding auto-antibody specificity or clinical phenotypes.

When considering specific locations, our findings are mostly consistent with previously reported data. We observed an increased frequency of hematologic malignancies, both overall and when studying subtypes. The association between SSc and hematologic malignancies has been described several times [25–30,42], in particular for NHL [25,27,28,30] and less often for leukemia [25,28]. Links between lymphomas and auto-immune manifestations have been the subject of specific research given complex interactions between impaired immunity in this context and auto-immunity [68,69]. The observation of increased frequencies of other hematologic malignancies may be due to the higher number of patients in the present cohort, allowing us to detect rarer occurrences with frequencies below 0.5%. However, we show herein that this association was already present in 3-year medical history, contrary to other cancer types. This suggests specific relationships between hematologic malignancies and SSc, and probably requires distinction in future research.

Breast cancer tended to be less frequent in 3-year history, but was more frequently observed in the year following SSc diagnosis. Previous studies found conflicting results

regarding the association between SSc and breast cancer: most studies reported a non-significant increase [21,24–26,28,30], while some found an increased frequency [70,71]. Few studies, however, were able to separate prevalent and incident breast cancer, similarly to what was done herein. We hypothesize that a moderate increased incidence after SSc diagnosis may have been evened out by the decreased frequency of prevalent breast cancer. Regarding digestive tract cancers, we observed an overall decreased frequency among SSc patients in 1-year follow-up, mainly due to differences in colorectal cancer frequency. Previous studies showed a non-significant decrease in overall digestive tract cancer SIRs [22,24–26,28]. However, we observed an increased incidence of esophageal cancers during follow-up. Some studies already pointed out this specific type of cancer [24,25,27], and this specific association may be linked to the frequency of GERD as an SSc involvement [14,72] and Barrett's esophagus. The increased frequency in skin cancer was observed in few studies [21,25]. Given the known relationship between immunosuppression – due to SSc treatment or by a primary impairment of the immune response – and the development of skin cancers, this association was expected. Lung cancer has also been previously reported with increased SIR among SSc patients [21,22,25–30,73], and the importance of inflammatory and fibrotic lesions among SSc patients with lung involvement offers a candidate explanation for this association [46]. However, our study design did not allow us to take smoking exposure into account, and given the weight of this risk factor for lung cancer incidence, this finding must be interpreted with caution. Similar precautions should be applied when interpreting upper aero-digestive tract malignancies, that were only assessed in few studies [20,24,26], and are strongly linked to alcohol and tobacco exposure. Nevertheless, they may have been hard to detect in smaller samples given a low number of events (frequency below 0.5%).

To our knowledge, this is the largest European study assessing the risk of malignancy among SSc patients. The quality of the database and the method we used to detect SSc patients should allow exhaustiveness, without reliance on health facility type (for-profit or non-profit), referral center registries or type of admission. Likewise, the choice of patients admitted with a diagnosis of appendicitis allowed for a wide choice of matched controls with a health condition that requires hospital admission (allowing us to detect control patients), but would not be linked to SSc. Conversely, previous studies have reported an association between appendicitis and cancer occurrence, with an incidence of cancer following appendicitis between 0.9% and 1.4% [74,75] and a RR of 4.64 [75]. Notable specific localizations for these cancers include colorectal cancers [75–77], female genitals and lymphoma [75]. This could represent a confusion factor regarding the assessment of an increase in incidence in our study, with an underestimated risk of colorectal cancer and female genital cancers given a high incidence in the control group. However, the possible increase in lymphoma incidence did not prevent us from observing an increased incidence among SSc patients, which strengthens our findings on the matter. It should be noted that only diagnoses of diseases related to the appendix were detected, not the act of appendectomy. This rules out a link between inclusion in the control group and an appendectomy that would have been performed during cancer surgery (e.g. for ovary or digestive tract cancers). Another strength of this work is the prospective collection of data, although cohorts were built retrospectively.

This work also has some limitations. The nature of the database did not allow us to take into account exclusive outpatients (i.e. never admitted to the hospital during the study period). Although this might bias our study towards more severe or comorbid patients, this prospect seems unlikely: it is recommended that SSc patients undergo

thorough evaluations with diagnostic workups unfit for strictly ambulatory follow-up [12], and cancer treatments through surgery or chemotherapy require systematic hospital admissions, at least through ambulatory stays. This point is strengthened by the size of our SSc cohort: given the number of SSc patients we were able to detect, SSc prevalence would be estimated around 270 per million inhabitants [78], placing it in the upper range of prevalence studies [7], thus deeming an underdetection unlikely. Among other weaknesses, the use of ICD-10 codes to detect SSc may lead to biased detection of patients. Previous studies reported a 76% agreement rate when confronting ICD-9 codes and American College of Rheumatology diagnostic criteria [79,80], and we could not find data regarding agreement between ICD-10 and ACR diagnostic criteria, nor could we study it retrospectively given the strictly anonymous nature of the PMSI database. The nature of the database did not allow us to study interactions between SSc-associated antibody specificity and cancer risk, despite data suggesting interaction [44,81,82], nor did it provide reliable data regarding toxic exposure that could be both linked to SSc or cancer incidence, such as tobacco, alcohol, drug prescription and environmental or occupational exposure. Lastly, given that the PMSI database is primarily used for hospital stay valuation, associated diseases or organ involvements that impact global valuation are more likely to be reported than less impactful ones. Both SSc and cancer strongly impact hospital stay valuation nonetheless, and it thus seems unlikely they would be underreported.

5 Conclusion

In conclusion, in the first nation-wide population-based study in France studying the association between SSc and cancer, we found an overall increase of cancer incidence in the year following SSc diagnosis compared to matched controls, in particular for hematologic malignancies, breast cancer, esophageal cancer, skin cancer, lung cancer and upper aero-digestive tract cancers. Physicians caring for SSc patients should probably search for clues of associated malignancy and raise patients' awareness regarding controllable risk factors that would increase the risk even more, such as tobacco or alcohol consumption.

Discussion en Français

L'objectif de ce travail était d'étudier l'association entre ScS et cancer chez plus de 5000 patients hospitalisés en France de 2008 à 2014, en les comparant à des témoins admis sur la même période et appariés par âge, sexe et région géographique. Les principaux résultats sont les suivants : (i) un risque global accru de cancer dans l'année suivant le premier séjour lié à la ScS (7,00 % contre 4,93 %, RR = 1,42 ; IC95% 1,26 – 1,58) malgré une fréquence similaire d'antécédent de cancers, (ii) une fréquence plus élevée d'hémopathies malignes rapportées à la fois dans les 3 ans précédant et dans l'année suivant le diagnostic de ScS, et (iii) une augmentation spécifique de l'incidence des cancers de l'œsophage, du sein, de la peau, des poumons, des voies aérodigestives supérieures et des glandes endocrines dans l'année suivant le diagnostic de ScS.

Les patients atteints de ScS identifiés dans notre étude présentaient un profil démographique similaire à celui habituellement rapporté dans la littérature, avec environ 4 femmes pour 1 homme [4] et un diagnostic posé typiquement après la cinquième décennie [7,51,52].

Les données concernant les comorbidités des patients atteints de ScS sont peu nombreuses et parfois contradictoires, et la CIM-10 ne permet malheureusement pas de distinguer une atteinte d'organe qui serait attribuable à la ScS d'une maladie co-occurrence. La fréquence des comorbidités d'organes observées dans notre cohorte est en partie cohérente avec les données de la littérature [53], mais certaines semblent sous-estimées, comme la PID (6,78%), l'HTP (5,45%), les problèmes ostéo-articulaires (6,87%), les problèmes cutanés (5,36%) ou les problèmes rénaux (5,36%). Ces différences méritent plusieurs observations. Premièrement, ce travail étudiait des

patients chez qui la ScS était nouvellement diagnostiquée. Certaines atteintes d'organe, comme la PID ou l'HTP, peuvent se développer plus tard dans le cours de la maladie [54], et la prévalence de l'HTP chez les patients atteints de ScS varie ainsi de 6 à 19 % selon les algorithmes diagnostiques et les méthodes de sélection des patients utilisées [55–58]. Deuxièmement, certaines atteintes ou comorbidités pourraient avoir été sous-rapportées étant donnée la source de données utilisée. Le PMSI servant en effet à valoriser l'activité de soin, certaines comorbidités sont plus ou moins susceptibles d'être rapportées selon qu'elles influencent significativement ou non cette valorisation. Cette limite pourrait expliquer la fréquence relativement faible observée des problématiques ostéo-articulaires ou cutanées, des rhumatismes inflammatoires chroniques, ou du syndrome de Gougerot-Sjögren dont la présentation peut parfois se chevaucher avec celle de la ScS. En revanche, la fréquence inhabituellement augmentée de la cirrhose biliaire primitive (1,06 % contre une prévalence globale estimée entre 2 et 40 pour 100000 personnes [59]) a déjà été observée chez les patients atteints de ScS [60].

Le résultat principal de cette étude est l'incidence augmentée de cancers dans l'année suivant le diagnostic de ScS (RR = 1,42 ; IC95%, 1,26 – 1,58) malgré une fréquence similaire d'antécédents de cancer rapportés dans les 3 années antérieures (8,16 % contre 8,07 %). Cette association a été largement étudiée depuis les années 1990 [21,24,26,61], et les estimations de SIR les plus récentes étaient comparables au RR que nous avons observé : 1,41 (IC95 %, 1,18 – 1,68) [28], 1,75 (IC95 %, 1,41 – 2,18) [29] et 1,4 (IC95 %, 1,2 – 1,6) [25]. Les mécanismes de la relation entre ces pathologies co-occurentes restent à déterminer, mais plusieurs hypothèses ont été proposées [42,44,48] : un rôle facilitateur de l'inflammation chronique et de la fibrose, des interactions bilatérales entre cancer et auto-immunité (avec la sélection de clones

lymphocytaires auto-réactifs liée à la présence des cellules tumorales ou la promotion de clones auto-réactifs empêchant la sélection de clones dirigés contre les cellules malignes) [41], un terrain génétique ou épigénétique à risque commun, l'impact des thérapeutiques immunomodulatrices, et d'éventuelles expositions environnementales ou professionnelles (par exemple à la silice [62]). La ScS paranéoplasique est un modèle caricatural de ces mécanismes, selon lequel la ScS est considérée comme directement liée au diagnostic contemporain de cancer, potentiellement par l'expression d'antigènes par les cellules malignes responsables du développement d'auto-anticorps ayant un rôle étiopathogénique dans le développement de la ScS [41,44]. Un des facteurs entravant les recherches sur le lien entre ces événements est le délai diagnostique inhérent à la ScS, dont les premiers symptômes évocateurs comme le PR peuvent se développer plusieurs années avant que le diagnostic n'en soit posé [45,63].

Les travaux les plus récents sur l'association ScS et cancer se sont concentrés sur l'identification de facteurs de risque permettant de prédire cette association. Dans ces études où la prévalence de cancers chez des patients atteints de ScS allait de 7 à 16 %, la spécificité des auto-anticorps [64–67], la proximité temporelle [64,67], le phénotype clinique [67], l'âge et l'ethnie [65] étaient ainsi identifiés comme facteurs de risque. Les localisations de cancer les plus fréquemment rapportées dans ces études étaient les cancers du sein [64,66,67], du poumon [66,67] et les hémopathies malignes [66]. Bien que la fréquence et les types de cancer observés soient similaires, la nature de la base PMSI ne nous a pas permis d'obtenir des données concernant la spécificité des auto-anticorps ou le phénotype clinique.

Concernant les localisations de cancer, nos résultats sont cohérents avec les données de la littérature. Nous avons ainsi observé une fréquence augmentée des hémopathies

malignes, dans leur ensemble et pour chaque sous-type prédéfini. L'association entre ScS et hémopathies malignes a été rapportée à de nombreuses reprises [25–30,42], tout particulièrement pour les lymphomes non-Hodgkiniens [25,27,28,30] et plus rarement pour les leucémies [25,28]. Les liens entre lymphomes et manifestations auto-immunes font l'objet de travaux spécifiques étant données les interactions complexes entre altération de la réponse immune et auto-immunité dans ce contexte [68,69]. Le fait que nous ayons, dans cette étude, observé une fréquence accrue d'hémopathies malignes d'autres natures pourrait être lié à l'effectif (et donc à la puissance) dont nous disposions, nous permettant de détecter des événements plus rares (avec une fréquence en-deçà de 0,5%). Nous avons cependant également observé que cette association était déjà présente dans les antécédents sur une période de 3 ans avant le diagnostic de ScS, contrairement aux résultats concernant les tumeurs solides. Cette observation suggère un lien spécifique entre hémopathies malignes et ScS, et l'étude de ce lien nécessiterait probablement des travaux dédiés à l'avenir.

La fréquence du cancer du sein dans les antécédents des patients 3 ans avant le diagnostic de ScS était moindre que dans le groupe contrôle, alors que ce cancer était plus fréquemment observé dans l'année suivant le diagnostic. Les études antérieures faisaient état de résultats contradictoires concernant l'association ScS et cancer du sein : la plupart des études rapportaient une augmentation non significative de l'incidence [21,24–26,28,30], alors que d'autres rapportaient une incidence accrue [70,71]. La plupart de ces études ne permettait cependant pas de distinguer un cancer prévalent ou incident comme nous avons pu le faire dans ce travail. Aussi nous émettons l'hypothèse que, dans les études précédentes, une augmentation modérée de l'incidence après le diagnostic de ScS ait pu être masquée par une prévalence

moindre avant le diagnostic. Concernant les cancers digestifs, nous avons observé une diminution globale de leur fréquence dans l'année suivant le diagnostic de ScS, principalement due à une fréquence diminuée des cancers colorectaux. Une diminution non significative de la fréquence des cancers digestifs avait déjà été rapportée dans la littérature [22,24–26,28]. Cependant, en étudiant les sous-types de cancers digestifs, nous avons observé plus fréquemment des cancers de l'œsophage durant l'année suivant le diagnostic de ScS, comme cela avait déjà été rapporté dans certaines études [24,25,27]. Cette association spécifique pourrait être en lien avec la fréquence de l'atteinte œsophagienne à type de RGO dans la ScS [14,72] avec le risque d'évolution vers une métaplasie (œsophage de Barrett). Concernant les cancers cutanés, quelques études faisaient état d'un surrisque [21,25]. Etant donné le lien spécifique entre l'immunodépression – induite par les traitements de la ScS ou par la réponse immune primitivement altérée – et le développement des cancers cutanés, cette association n'était pas inattendue. Les cancers du poumon ont également déjà été rapportés comme particulièrement fréquents chez les patients atteints de ScS [21,22,25–30,73], et les processus inflammatoires et fibrosants marqués lorsque cet organe est atteint offrent une piste explicative concernant cette association [46]. La base PMSI ne permet cependant pas de prendre en compte l'intoxication tabagique, et étant donné le poids de ce facteur de risque concernant l'incidence des cancers du poumon, ce résultat est à interpréter avec précaution. Des précautions similaires s'appliquent concernant la fréquence élevée des cancers des voies aérodigestives supérieures, rapportée dans peu d'études [20,24,26], et dont le lien majeur avec l'intoxication alcoolo-tabagique n'a pu être pris en compte. Néanmoins, étant donnée leur faible fréquence (< 0,5%), ils pourraient également ne pas être détectés dans des échantillons de plus petite taille.

A notre connaissance, il s'agit de la plus grande étude européenne étudiant le risque de cancer chez les patients sclérodermiques. La source de nos données et la méthode que nous avons utilisée pour détecter les cas de ScS, indépendamment du type d'établissement (public ou privé), des registres de centres de référence et du type d'hospitalisation, nous permettent probablement de tendre vers l'exhaustivité. De la même façon, le choix de patients admis avec un diagnostic d'appendicite nous a offert un large choix de témoins appariés ayant une maladie requérant une hospitalisation (et nous permettant donc de les détecter), sans que celle-ci ne soit épidémiologiquement liée à la ScS. *A contrario*, plusieurs travaux ont fait état d'une association significative entre appendicite et survenue d'un cancer, avec une incidence de cancers au décours de l'appendicite estimée entre 0,9 et 1,4 % [74,75] et un RR estimé de 4,64 [75]. Ce risque concerne particulièrement le cancer colorectal [75–77], les cancers génitaux féminins [75] et les lymphomes [75]. Cette surincidence potentielle dans le groupe contrôle pourrait constituer un biais de confusion dans notre capacité à détecter un surrisque de survenue de ces cancers chez les patients atteints de ScS. Notons cependant que, le cas échéant, cette sous-estimation ne nous aurait pas empêchés de détecter une incidence accrue de lymphomes chez les patients atteints de ScS, ce qui renforce la robustesse de cette observation. Une remarque importante concerne la détection des témoins : celle-ci se faisait lors du diagnostic de pathologies de l'appendice, et non en cas d'acte d'appendicectomie. Cela écarte l'éventualité d'une appendicectomie qui aurait été pratiquée durant une chirurgie oncologique (typiquement pour un cancer digestif ou ovarien). Enfin, un autre point fort de ce travail est le recueil prospectif des données, bien que la constitution des cohortes en soit rétrospective.

Ce travail présente néanmoins des faiblesses. La nature de la base PMSI ne nous a pas permis de détecter des patients dont le suivi serait réalisé exclusivement en ambulatoire, sans hospitalisation sur la période d'étude. Bien que cette méthode de sélection puisse biaiser la composition de la cohorte en y incluant des patients plus sévères et/ou plus comorbides, ce cas de figure semble peu probable : l'évaluation diagnostique exhaustive recommandée pour le suivi des patients atteints de ScS semble en effet inadaptée à un suivi en externe [12]. De manière analogue, le traitement des cancers, typiquement par chirurgie ou chimiothérapie, nécessite une hospitalisation, au minimum ambulatoire. La taille de notre cohorte corrobore cette remarque : en utilisant le nombre de patients atteints de ScS que nous avons inclus, la prévalence de la ScS serait estimée à 270 par million d'habitants [78], ce qui correspondrait à la partie haute de la fourchette d'évaluation de cette prévalence [7] et rendrait très improbable une sous-détection. Un autre point faible de cette étude est le risque de biais de détection lié à l'utilisation des codes CIM-10 pour détecter la ScS. Des études antérieures ont en effet fait état d'un taux de concordance de 76 % entre le codage selon la CIM-9 et les critères de classification de l'*American College of Rheumatology* [79,80] qui font référence. Nous n'avons pu trouver dans la littérature de données sur la concordance entre la CIM-10 et les données de l'ACR, de même que nous n'avons pu étudier celle-ci dans notre cohorte étant donné le caractère strictement anonyme de la base PMSI utilisée à fins de recherche. La base PMSI ne nous a pas non plus permis de rechercher un lien entre le risque de cancer et la spécificité des auto-anticorps associés à la ScS en l'absence d'information sur ceux-ci, alors que ce facteur semble conditionner le lien entre ces deux pathologies [44,81,82]. Elle ne nous a pas non plus permis de mesurer ou maîtriser des facteurs de risque pouvant être liés à la survenue d'une ScS et/ou d'un cancer, comme la

consommation de tabac, d'alcool, de médicaments, ou l'exposition à des toxiques professionnels ou environnementaux. Enfin, dans la mesure où la base PMSI est conçue et renseignée dans le but de valoriser les séjours hospitaliers, les comorbidités ou atteintes d'organes susceptibles d'impacter cette valorisation sont plus susceptibles d'être rapportées que ceux n'ayant pas d'impact sur cette dernière. Les événements d'intérêt (ScS et cancer), cependant, sont fortement liés à la valorisation des séjours, et une sous-estimation de leur survenue paraît peu probable.

Conclusion

En conclusion, dans ce premier travail à l'échelle nationale étudiant l'association entre la survenue d'une ScS et d'un cancer en France, nous avons mis en évidence une incidence globale accrue de cancers dans l'année suivant le diagnostic de ScS par rapport à l'incidence observée dans une cohorte de témoins appariés, en particulier pour les hémopathies malignes, les cancers du sein, de l'œsophage, de la peau, du poumon et des voies aérodigestives supérieures. Les médecins prenant en charge des patients atteints de ScS devraient probablement rechercher systématiquement des signes devant faire évoquer l'association avec un cancer, et sensibiliser les patients à la maîtrise de facteurs de risque externe tels que la consommation d'alcool ou de tabac.

Liste des tables

Table 1: Résumé des études de cohorte étudiant le risque de cancer chez les patients sclérodermiques	12
Table 2: Reported associated diseases (3-year history).....	23
Table 3: Associated cancer types (3-year medical history).....	25
Table 4: Associated cancer types (1-year follow-up)	27

Liste des figures

Figure 1: Flowchart..... 22

Références

- [1] Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1809–15. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.114264>.
- [2] Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, Wells AU, Black CM, Denton CP. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM Int J Med* 2010;103:109–15. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp174>.
- [3] Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, et al. Prediction of Pulmonary Complications and Long-Term Survival in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1625–35. <https://doi.org/10.1002/art.38390>.
- [4] Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:223–35. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.05.003>.
- [5] Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:165–70. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32834ff2e8>.
- [6] Kang GW, Jung KH, Lee YS, Kim HJ, Yoon DY, Lee SH, et al. Incidence, prevalence, mortality and causes of death in systemic sclerosis in Korea: a nationwide population-based study. *Br J Dermatol* 2018;178:e37–9. <https://doi.org/10.1111/bjd.15838>.
- [7] Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010;9:A311–8. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.11.003>.
- [8] Le Guern V. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology* 2004;43:1129–37. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh253>.
- [9] 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. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.10.001>.
- [10] Meyer A, Chiffot H, Chatelus E, Kleinmann J-F, Ronde-Ousteau C, Klein D, et al. Brief Report: Spatial Heterogeneity of Systemic Sclerosis in France: High Prevalence in the Northeast Region. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1731–7. <https://doi.org/10.1002/art.39613>.
- [11] Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:469–79. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.96>.
- [12] Hachulla PE, Mouthon PL. Protocole National de Diagnostic et de Soins : Sclérodémie Systémique 2017:140.
- [13] Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of

- systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2017;2:11–8. <https://doi.org/10.5301/jsrd.5000231>.
- [14] Matsuda R, Yamamichi N, Shimamoto T, Sumida H, Takahashi Y, Minatsuki C, et al. Gastroesophageal Reflux Disease-Related Disorders of Systemic Sclerosis Based on the Analysis of 66 Patients. *Digestion* 2018;98:201–8. <https://doi.org/10.1159/000489848>.
- [15] Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68:620–8. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.096677>.
- [16] Kowal-Bielecka O, Fransén J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1327–39. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>.
- [17] Inserm-CépiDc. Causes de décès selon le sexe | Insee n.d. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2385258#graphique-figure1> (accessed February 21, 2020).
- [18] Duncan SC, Winkelmann RK. Cancer and Scleroderma. *Arch Dermatol* 1979;115:950–5. <https://doi.org/10.1001/archderm.1979.04010080014013>.
- [19] Roumm AD, Medsger TA. Cancer and systemic sclerosis. An epidemiologic study. *Arthritis Rheum* 1985;28:1336–40.
- [20] Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1993;36:460–4.
- [21] Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyrén O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer* 1995;76:910–4. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950901\)76:5<910::aid-cncr2820760528>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950901)76:5<910::aid-cncr2820760528>3.0.co;2-t).
- [22] Hill CL, Nguyen A-M, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:728–31. <https://doi.org/10.1136/ard.62.8.728>.
- [23] Chatterjee S, Dombi GW, Severson RK, Mayes MD. Risk of malignancy in scleroderma: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2415–24. <https://doi.org/10.1002/art.21225>.
- [24] Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33:1113–6.
- [25] 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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09861.x>.
- [26] 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. <https://doi.org/10.3109/03009742.2011.618145>.
- [27] 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. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.02.021>.

- [28] Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer Incidence in Systemic Sclerosis: Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies. *Arthritis Rheum* 2013;65:1913–21. <https://doi.org/10.1002/art.37969>.
- [29] 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* 2013;52:143–54. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes303>.
- [30] 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 Epidemiol* 2013;37:523–7. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.04.014>.
- [31] Ordonnance n° 96-346 du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée - Légifrance n.d. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000742206/2020-09-15/> (accessed September 15, 2020).
- [32] World Health Organization. Classification Internationale des Maladies - 10ème version (International Classification of Diseases, 10th version, French) n.d. <https://icd.who.int/browse10/2008/fr#/> (accessed February 28, 2019).
- [33] (CNEDIMTS) CN d'Évaluation des DM et des T de S. Classification Commune des Actes Médicaux en ligne (Common classification of medical acts, online version) 2011. <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php> (accessed February 28, 2019).
- [34] Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:954–62. <https://doi.org/10.1002/pds.4233>.
- [35] Boudemaghe T, Belhadj I. Data Resource Profile: The French National Uniform Hospital Discharge Data Set Database (PMSI). *Int J Epidemiol* 2017;46:392–392d. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw359>.
- [36] Rochoy M, Bordet R, Gautier S, Chazard E. Factors associated with the onset of Alzheimer's disease: Data mining in the French nationwide discharge summary database between 2008 and 2014. *PLoS ONE* 2019;14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220174>.
- [37] Mageau A, Timsit J-F, Perrozzello A, Ruckly S, Dupuis C, Bouadma L, et al. The burden of chronic kidney disease in systemic lupus erythematosus: A nationwide epidemiologic study. *Autoimmun Rev* 2019;18:733–7. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.05.011>.
- [38] Bae EH, Lim SY, Han K-D, Jung J-Hy, Choi HS, Kim CS, et al. Systemic lupus erythematosus is a risk factor for cancer: a nationwide population-based study in Korea. *Lupus* 2019;28:317–23. <https://doi.org/10.1177/0961203319826672>.
- [39] Ling N, Lawson E, von Scheven E. Adverse pregnancy outcomes in adolescents and young women with systemic lupus erythematosus: a national estimate. *Pediatr Rheumatol* 2018;16:26. <https://doi.org/10.1186/s12969-018-0242-0>.
- [40] Wang L-Y, Chen S-F, Chiang J-H, Hsu C-Y, Shen Y-C. Autoimmune diseases are associated with an increased risk of schizophrenia: A nationwide population-

- based cohort study. *Schizophr Res* 2018;202:297–302. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.06.033>.
- [41] Joseph CG, Darrah E, Shah AA, Skora AD, Casciola-Rosen LA, Wigley FM, et al. Association of the Autoimmune Disease Scleroderma with an Immunologic Response to Cancer. *Science* 2014;343:152–7. <https://doi.org/10.1126/science.1246886>.
- [42] Zeineddine N, Khoury LE, Mosak J. Systemic Sclerosis and Malignancy: A Review of Current Data. *J Clin Med Res* 2016;8:625–32. <https://doi.org/10.14740/jocmr2606w>.
- [43] Shah AA, Casciola-Rosen L. Mechanistic and clinical insights at the scleroderma-cancer interface. *J Scleroderma Relat Disord* 2017;2:153–9. <https://doi.org/10.5301/jsrd.5000250>.
- [44] Maria ATJ, Partouche L, Goulabchand R, Rivière S, Rozier P, Bourgier C, et al. Intriguing Relationships Between Cancer and Systemic Sclerosis: Role of the Immune System and Other Contributors. *Front Immunol* 2019;9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03112>.
- [45] Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud’s phenomenon to systemic sclerosis: A twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3902–12. <https://doi.org/10.1002/art.24038>.
- [46] Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *The Lancet* 2017;390:1685–99. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30933-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9).
- [47] Lazzaroni M-G, Cavazzana I, Colombo E, Dobrota R, Hernandez J, Hesselstrand R, et al. Malignancies in Patients with Anti-RNA Polymerase III Antibodies and Systemic Sclerosis: Analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Cohort and Possible Recommendations for Screening. *J Rheumatol* 2017;44:639–47. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160817>.
- [48] Shah AA, Rosen A, Hummers LK, May BJ, Kaushiva A, Roden RBS, et al. Evaluation of cancer-associated myositis and scleroderma autoantibodies in breast cancer patients without rheumatic disease. *Clin Exp Rheumatol* 2017;4.
- [49] Code officiel géographique au 1er janvier 2020 | Insee n.d. <https://www.insee.fr/fr/information/4316069> (accessed September 12, 2020).
- [50] R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2016.
- [51] 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. <https://doi.org/10.1002/art.11073>.
- [52] Steen VD, Oddis CV, Conte CG, Janoski J, Casterline GZ, Medsger TA. Incidence OF systemic sclerosis in allegheny county, Pennsylvania. A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963–1982. *Arthritis Rheum* 1997;40:441–5. <https://doi.org/10.1002/art.1780400309>.

- [53] 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. <https://doi.org/10.3899/jrheum.121380>.
- [54] Morales-Cárdenas A, Pérez-Madrid C, Arias L, Ojeda P, Mahecha MP, Rojas-Villarraga A, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2016;15:1094–108. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.025>.
- [55] 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. <https://doi.org/10.1002/art.21433>.
- [56] Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1340–9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203301>.
- [57] Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis in European Caucasians and Metaanalysis of 5 Studies. *J Rheumatol* 2010;37:2290–8. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100245>.
- [58] Morrisroe K, Huq M, Stevens W, Rabusa C, Proudman SM, Nikpour M, et al. Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. *BMC Pulm Med* 2016;16:134. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0296-z>.
- [59] Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *The Lancet* 2015;386:1565–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00154-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00154-3).
- [60] 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. *J Rheumatol* 2009;36:2250–6. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090340>.
- [61] Wooten M. Systemic Sclerosis and Malignancy: A Review of the Literature: *South Med J* 2008;101:59–62. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e31815838ce>.
- [62] Boffetta P, Hashim D. Exposure to silicon carbide and cancer risk: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health* 2017;90:1–12. <https://doi.org/10.1007/s00420-016-1169-8>.
- [63] Distler O, Allanore Y, Denton CP, Matucci-Cerinic M, Pope JE, Hinzmann B, et al. Factors influencing early referral, early diagnosis and management in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl* 2018;57:813–7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex504>.
- [64] Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, Shah AA, Chighizola C, Denton CP, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R53. <https://doi.org/10.1186/ar4486>.
- [65] Shah AA, Hummers LK, Casciola-Rosen L, Visvanathan K, Rosen A, Wigley FM. Examination of Autoantibody Status and Clinical Features Associated With Cancer Risk and Cancer-Associated Scleroderma. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1053–61. <https://doi.org/10.1002/art.39022>.

- [66] Bernal-Bello D, de Tena JG, Guillén-del Castillo A, Selva-O'Callaghan A, Callejas-Moraga EL, Marín-Sánchez AM, et al. Novel risk factors related to cancer in scleroderma. *Autoimmun Rev* 2017;16:461–8. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.03.012>.
- [67] Igusa T, Hummers LK, Visvanathan K, Richardson C, Wigley FM, Casciola-Rosen L, et al. Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1179–86. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-212999>.
- [68] Jardin F. Development of autoimmunity in lymphoma. *Expert Rev Clin Immunol* 2008;4:247–66. <https://doi.org/10.1586/1744666X.4.2.247>.
- [69] Jachiet V, Mekinian A, Carrat F, Grignano E, Retbi A, Boffa J-J, et al. Autoimmune manifestations associated with lymphoma: characteristics and outcome in a multicenter retrospective cohort study. *Leuk Lymphoma* 2018;59:1399–405. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1379075>.
- [70] Launay D, Le Berre R, Hatron P-Y, Peyrat J-P, Hachulla E, Devulder B, et al. Association between systemic sclerosis and breast cancer: eight new cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2004;23:516–22. <https://doi.org/10.1007/s10067-004-0940-5>.
- [71] 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. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.09.006>.
- [72] Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994;37:1265–82. <https://doi.org/10.1002/art.1780370902>.
- [73] Peng H, Wu X, Wen Y, Li C, Lin J, Li J, et al. Association between systemic sclerosis and risk of lung Cancer: Results from a Pool of cohort studies and Mendelian randomization analysis. *Autoimmun Rev* 2020:102633. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102633>.
- [74] Teixeira FJR, Couto Netto SD do, Akaishi EH, Utiyama EM, Menegozzo CAM, Rocha MC. Acute appendicitis, inflammatory appendiceal mass and the risk of a hidden malignant tumor: a systematic review of the literature. *World J Emerg Surg* 2017;12:12. <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0122-9>.
- [75] Wu S-C, Chen WT-L, Muo C-H, Sung F-C. Appendicitis as an Early Manifestation of Subsequent Malignancy: An Asian Population Study. *PLOS ONE* 2015;10:e0122725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122725>.
- [76] Shine RJ, Zarifeh A, Frampton C, Rossaak J. Appendicitis presenting as the first manifestation of colorectal carcinoma: a 13-year retrospective study. *N Z Med J* 2017;130:25–32.
- [77] Lai H-W, Loong C-C, Tai L-C, Wu C-W, Lui W-Y. Incidence and odds ratio of appendicitis as first manifestation of colon cancer: A retrospective analysis of 1873 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1693–6. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04426.x>.

- [78] Évolution de la population – Bilan démographique 2018 | Insee n.d. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892117?sommaire=1912926> (accessed January 3, 2020).
- [79] Valenzuela A, Yaqub A, Fiorentino D, Krishnan E, Chung L. Validation of the ICD-9-CM code for systemic sclerosis using updated ACR/EULAR classification criteria. *Scand J Rheumatol* 2015;44:253–5. <https://doi.org/10.3109/03009742.2015.1008038>.
- [80] van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737–47. <https://doi.org/10.1002/art.38098>.
- [81] Watad A, McGonagle D, Bragazzi NL, Tiosano S, Comaneshter D, Shoenfeld Y, et al. Autoantibody status in systemic sclerosis patients defines both cancer risk and survival with ANA negativity in cases with concomitant cancer having a worse survival. *Oncol Immunology* 2019;8:e1588084. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2019.1588084>.
- [82] Boonstra M, Huizinga TWJ, de Vries-Bouwstra JK. Auto-antibodies and cancer in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2017;16:883–4. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.023>.

AUTEUR : Nom : Millot

Prénom : Guillaume

Date de Soutenance : 06/10/2020

Titre de la Thèse : Association entre sclérodémie systémique et cancer : étude de cohorte rétrospective à partir de la base nationale du PMSI

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Médecine Interne

DES + spécialité : Médecine Interne

Mots-clés : Sclérodémie systémique ; cancer ; PMSI ; *big data*

Résumé :

Contexte : La sclérodémie systémique (ScS) est une connectivite rare responsable d'atteintes d'organe variables. Plusieurs études font état d'un surrisque de cancer chez les patients sclérodermiques, avec des effectifs limités et des différences concernant la localisation. L'objectif de ce travail était de mesurer l'incidence des cancers dans l'année suivant le diagnostic de ScS, par rapport à des témoins appariés.

Matériel et Méthodes : Etude épidémiologique cas-témoins à partir du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information de 2008 à 2014. Les patients admis avec un nouveau code diagnostique de ScS (M34*) étaient inclus dans le groupe ScS. Les témoins étaient des patients admis pour appendicite appariés par âge, sexe et région sur la même période. La cohorte A, composée de patients admis entre 2010 et 2014, étudiait les antécédents sur 3 ans. La cohorte B, composée de patients admis entre 2010 et 2013, étudiait le suivi sur 1 an. Le critère de jugement principal était l'incidence globale des cancers dans l'année suivant le diagnostic de ScS par rapport au groupe contrôle.

Résultats : 17637 patients ScS ont été identifiés, dont 5282 inclus dans la cohorte A et 5904 dans la cohorte B. 49155 témoins appariés ont été identifiés, dont 13736 inclus dans la cohorte A et 21136 dans la cohorte B. Le *sex ratio* était de 4 femmes pour 1 homme, l'âge moyen de $59,6 \pm 15,7$ ans. Plus de cancers étaient observés dans l'année suivant le diagnostic de ScS (413 (7,00%) contre 1043 (4,93%), risque relatif [RR] 1,42 ; intervalle de confiance à 95% 1,26 – 1,58) malgré une prévalence comparable dans les antécédents 3 ans auparavant (431 (8,16%) contre 1109 (8,07%), $p = 0,869$). Les patients ScS présentaient une fréquence accrue d'hémopathies malignes (RR 3,75 ; 2,86 – 4,91) déjà observée dans les antécédents sur 3 ans (RR 3,62 ; 2,80 – 4,70), et une incidence accrue de cancers du sein (RR 1,73 ; 1,30 – 2,31), de l'œsophage (RR 3,57 ; 1,25 – 10,20), de la peau (RR 2,94 ; 1,96 – 4,43), du poumon (RR 3,23 ; 2,18 – 4,79), des voies aérodigestives supérieures (RR 3,41 ; 1,88 – 6,20) et des glandes endocrines (RR 2,91 ; 1,39 – 6,04).

Conclusion : Les patients atteints de ScS présentaient une fréquence globalement augmentée de cancers par rapport à des témoins appariés, avec davantage d'antécédent d'hémopathies malignes dans les 3 ans précédant le diagnostic de ScS, et une surincidence de nombreux cancers solides et non-solides dans l'année suivante.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Éric HACHULLA

Assesseurs : Monsieur le Professeur David LAUNAY
Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Vincent SOBANSKI