

Affections non-directement attribuables à la sclérodémie systémique (ANDAS) diagnostiquées au cours du suivi dans un centre de compétence : À propos d'une cohorte de 200 patients.

Illnesses unrelated to systemic sclerosis (IUSS) diagnosed throughout the patient's follow-up in a referral center: a cohort of 200 patients.

C Lepart¹ MD, S Ardois¹ MD, M Bismut² MD, A Ballerie^{1,3} MD, C Cazalets¹ MD, G Coiffier² MD, P Jego^{1,3} MD PhD, N Belhomme^{θ1} MD*, A Lescoat^{1,3} MD*.

^θ Auteur correspondant

*Égale contribution

¹ Service de Médecine Interne, CHU Hôpital Sud, Rennes, France. Université Rennes 1

² Service de Médecine Interne, CHU Strasbourg, France.

³ Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) – UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France

⁴ Service de Rhumatologie, CHU Hôpital Sud, Rennes, France. Université Rennes 1

⁵ Inserm U 1241, Univ Rennes, France

Correspondance:

Dr Nicolas Belhomme

Service de Médecine Interne, CHU Hôpital Sud 16, boulevard de Bulgarie, 35200 Rennes

Affections non-directement attribuables à la sclérodémie systémique (ANDAS)

diagnostiquées au cours du suivi dans un centre de compétence : à propos d'une cohorte de
200 patients.

Illnesses unrelated to systemic sclerosis (IUSS) diagnosed throughout the patient's follow-up
in a referral center: a cohort of 200 patients.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Résumé

1 Introduction. L'objectif de notre travail était d'étudier les affections non-directement
2 attribuables à la sclérodermie (ANDAS) diagnostiquées au cours du suivi dans un service de
3 médecine interne d'un centre de compétence.

4 Méthodes. Nous avons inclus tous les patients atteints de sclérodermie systémique (ScS)
5 suivis dans le service d'hôpital de jour de médecine interne du CHU entre octobre 2014 et
6 décembre 2015. Les dossiers des patients pour lesquels une affection qui ne correspondait pas
7 à une complication ou une manifestation clinique classiquement décrite dans la ScS ont été
8 étudiés.
9

10 Résultats. Parmi les 200 patients inclus, 38 diagnostics d'ANDAS ont été posés chez 31
11 patients (16%) au cours d'un suivi médian de 4 ans. Les diagnostics d'ANDAS se
12 répartissaient en pathologies vasculaires (26%), cardiaques (21%), néoplasiques (8%),
13 infectieuses (6%), auto-immunes (5%), endocriniennes (5%) et autres (24%). La durée
14 médiane de suivi avant le diagnostic d'ANDAS était égale à deux ans. Dix-sept de ces
15 diagnostics (45%) avaient été évoqués sur un point d'appel clinique, et un traitement avait été
16 nécessaire dans 25 cas (66%). Une dyslipidémie était plus fréquente dans le groupe avec
17 diagnostic d'ANDAS que dans le reste de la cohorte (OR 2,6 [1,1 – 1,5] ; p=0,014). Il n'y
18 avait pas d'association significative entre les différents sous-types d'anticorps et la survenue
19 d'une ANDAS.
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

33 Conclusion. Cette étude centrée sur les diagnostics d'ANDAS au cours du suivi des patients
34 atteints de ScS met en avant l'intérêt d'un regard clinique et polyvalent dans le suivi de ces
35 patients.
36
37
38

39 **Mots-clés** : sclérodermie systémique, suivi, diagnostic, affection non-directement attribuable
40 à la sclérodermie systémique
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Abstract

1 Introduction. Our work aimed to investigate the illnesses unrelated to systemic sclerosis
2 (IUSS), diagnosed among patients with systemic sclerosis (SSc) throughout their follow-up in
3 a referral tertiary care center.

4 Methods. All the patients with SSc followed in the Internal Medicine Department of the
5 University Hospital between October, 2014 and December, 2015, were included. We
6 specifically reviewed the medical records of the patients who exhibited IUSS, defined as an
7 illness that could not be considered as a typical clinical manifestation or as a usual
8 complication of the disease.
9

10 Results. Two hundred patients were included, and 38 IUSS were diagnosed among 31 SSc
11 patients, over a 4 years median follow-up period. These diagnoses included vascular diseases
12 (26%), heart diseases (21%), neoplasia (8%), infectious diseases (6%), autoimmune diseases
13 (5%), endocrinopathies (5%), and others (24%). The median follow-up time before IUSS
14 diagnosis was two years. Seventeen (45%) of these diagnoses were considered in patients
15 showing suggestive clinical signs. A specific therapy was delivered in 25 cases (66%). Group
16 comparisons revealed that dyslipidemia was more frequent in patients with IUSS (OR=2,6
17 [1.1 – 1.5]; p=0,014), while no differences were found for the other characteristics.
18 Especially, no association between auto-antibodies specificity and the occurrence of IUSS
19 was found.
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

33 Conclusion. This study focused on IUSS in SSc patients and highlights the need for a
34 polyvalent clinical approach all along the follow up of SSc patients.
35
36
37
38

39 **Keywords:** systemic sclerosis, follow-up, diagnosis, illnesses unrelated to systemic sclerosis
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Introduction

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune rare caractérisée par une fibrose tissulaire associée à une atteinte microvasculaire oblitérante et proliférative [1]. Les manifestations classiquement rencontrées sont multiples : phénomène de Raynaud, fibrose cutanée, calcinoses, télangiectasies, crise rénale sclérodermique, pneumopathie interstitielle diffuse, hypertension artérielle pulmonaire, atteinte myocardique et péricardique, troubles du rythme et de conduction, atteintes à tous les niveaux du tube digestif, atteintes articulaires et périarticulaires et enfin atteintes osseuses. Il s'agit d'une maladie grave dont le pronostic est en grande partie conditionné par l'atteinte cardio-pulmonaire. Ainsi, dans une méta-analyse, Ehlai et al. mettaient en évidence un rapport standardisé de mortalité égal à 3,53 [3,03 - 4,11] ($p < 0,0001$) par rapport à la population générale [2]. Malgré les avancées thérapeutiques, la mortalité dans la ScS est restée la même depuis 40 ans [3]. Ainsi, le diagnostic doit être le plus précoce possible, afin de dépister les atteintes d'organes qui peuvent survenir très tôt dans l'histoire de la maladie, et de mettre en place les traitements appropriés [4].

Par ailleurs, dans la cohorte EUSTAR (European Scleroderma Trial and Research), 41% des décès étaient liés à une étiologie non-attribuable directement à la ScS [5].

Un suivi régulier, adapté selon la gravité de la maladie, est recommandé auprès d'un médecin spécialisé au sein d'un centre expert dans le récent plan national de diagnostic et de soins PNDIS [6]. Ce suivi a pour objectif notamment de rechercher d'éventuelles comorbidités.

L'objectif de cette étude observationnelle descriptive est de caractériser les affections non-directement attribuables à la sclérodermie (ANDAS) diagnostiquées au cours du suivi dans un service de médecine interne d'un centre de compétence.

Matériel et méthode

Patients et diagnostic d'ANDAS

Entre octobre 2014 et décembre 2015, 204 patients ont été inclus dans cette étude observationnelle de « vraie vie ». Les données disponibles dans le dossier depuis la consultation initiale et tout au long du suivi étaient colligées de façon rétrospective à l'occasion d'une consultation en hôpital de jour. Les données épidémiologiques recueillies incluaient l'âge, le sexe, le tabagisme, les comorbidités (hypertension artérielle (HTA), diabète, dyslipidémie). Les données concernant la maladie incluaient la durée du suivi, la présence d'une forme cutanée diffuse, le délai entre l'apparition ou l'aggravation du Raynaud et le diagnostic, le délai entre l'apparition d'un autre symptôme que le Raynaud et le diagnostic, le délai entre le symptôme (Raynaud ou autre) et le diagnostic de ScS, le score de Rodnan modifié à l'inclusion, la présence d'une pneumopathie infiltrante diffuse, d'un antécédent d'ulcère digital, d'une hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire, ou d'un

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

pyrosis. Les données biologiques incluait la présence d'anticorps anti-centromères, anti ScL 70, anti ARN polymérase III, ou autre spécificité ou absence d'anticorps. Les données d'imageries étaient recueillies à partir des comptes rendus d'EFR et ETT, réalisés au moins annuellement dans le cadre du suivi spécifique de chaque patient. La réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit était retenue en cas d'anomalies échographiques cardiaques évocatrices d'hypertention pulmonaire (HTP). Les données des TDM thoraciques réalisées pour tous les patients au diagnostic afin d'attester de la présence ou non de PID, et répétées durant le suivi chez les patients ayant une indication à une nouvelle imagerie (anomalies aux EFR/DLCO ou radiographique, ou symptomatologie) étaient également recueillies. L'ensemble des patients sclérodermiques suivis dans le service bénéficie d'un passage annuel en hôpital de jour, assurant ainsi de la représentativité de la population étudiée.

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients issus de cette cohorte et répondant aux critères de ScS de LeRoy [7] et/ou de l'ACR/EULAR (*American College of Rheumatology/The European League Against Rheumatism*) 2013 [8].

Était considérée comme affection non directement associée à la sclérodermie (ANDAS) toute affection qui ne correspondait pas à une complication ou une manifestation clinique classiquement décrite dans la ScS. Le diagnostic devait avoir été porté par un médecin du service, à la première consultation ou lors du suivi.

L'ensemble des ANDAS relevé au cours de l'examen des données-patients a été colligé dans cette étude, sans liste limitative.

Analyse statistique

La normalité de la distribution des variables quantitatives a préalablement été vérifiée par le coefficient de Kurtosis et le test de Kolmogorov-Smirnov. Aucune variable ne satisfaisait une distribution gaussienne. Les variables quantitatives ont donc été exprimées par la valeur médiane et les quartiles [Q1-Q3] et comparées par le test non paramétrique de Mann-Whitney. Les associations entre variables qualitatives ont été testées par la méthode du Chi2 ou par le test exact de Fisher. Les tests ont été réalisés au seuil de significativité $p < 0,05$. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS 20.0 (IBM, Armonk, N, USA.)

Éthique

Cette étude a été autorisée par la CNIL (autorisation N° 1980161 v 0) et le comité de Bioéthique du CHU de Rennes (avis n°14 53).

Résultats

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les 204 patients de la cohorte, 200 patients présentant une ScS et répondant aux critères de l'ACR/EULAR 2013 et/ou de LeRoy et al ont été inclus. Leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau 1.

ANDAS

Au cours du suivi, 38 diagnostics d'ANDAS ont été posés chez 31 patients (16%). Un patient présentait deux diagnostics d'ANDAS et deux patients respectivement trois et quatre diagnostics. Les diagnostics d'ANDAS se répartissaient en pathologies vasculaires (10 diagnostics 26,3%), cardiaques (8 diagnostics 21%), néoplasiques (4 diagnostics 8%), infectieuses (3 diagnostics 6%), auto-immunes (2 diagnostics 5%), endocrinopathies (2 diagnostics 5%) et pathologies autres (9 diagnostics 24%). Ces diagnostics sont présentés dans le tableau 2. Treize diagnostics d'ANDAS (34%) étaient liés à une atteinte macrovasculaire (4 diagnostics d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, 4 diagnostics de cardiopathie ischémique, 3 diagnostics de sténose carotidienne, 1 diagnostic de thrombose asymptomatique de la carotide et 1 diagnostic de dilatation de l'aorte ascendante). L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs ainsi que la sténose carotidienne avaient été évoquées sur la présence d'un souffle vasculaire dans cinq cas, d'une claudication intermittente dans un cas et d'un ulcère cutané dans un cas, et avaient été confirmées par l'écho-doppler artériel. Les diagnostics de cardiopathie ischémique avaient été documentés dans tous les cas par une épreuve d'effort, une échographie de stress ou un coroscanner. Ils avaient été évoqués pour quatre patients devant des anomalies à l'électrocardiogramme réalisé dans le cadre de la stratégie de suivi systématique et pour un patient devant une symptomatologie d'angor. Concernant les quatre diagnostics de néoplasies, un patient présentait des anticorps anti-ARN polymérase III, et tous les diagnostics avaient été faits à partir d'un point d'appel clinique.

L'âge médian au diagnostic d'ANDAS était égal à 68,5 ans avec un sexe ratio à 0,26. Neuf diagnostics (24%) avaient été posés à la consultation initiale et 29 (76%) au cours du suivi ultérieur. Dix-sept diagnostics (45%) avaient été évoqués sur un point d'appel clinique. Un examen complémentaire réalisé dans le cadre de la stratégie de suivi systématique avait permis d'évoquer 21 des 38 diagnostics (55%). Cet examen paraclinique était une échographie cardiaque trans-thoracique, un scanner thoracique, des explorations fonctionnelles respiratoires, une bandelette urinaire, un électrocardiogramme ou un bilan biologique (TSH, électrophorèse des protéines plasmatiques, créatininémie, NFS). Un traitement avait été nécessaire pour 25 diagnostics (66%) et une surveillance seule pour 13

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

diagnostics (34%). La durée médiane de suivi au diagnostic d'ANDAS était égale à 2 ans [0,25 – 5,5]. Les caractéristiques de la population pour laquelle un diagnostic d'ANDAS avait été porté sont résumées dans le tableau 3.

Caractéristiques des patients présentant un diagnostic d'ANDAS par rapport au reste de la population de l'étude

Nous avons comparé la population pour laquelle un diagnostic d'ANDAS avait été posé au reste de la cohorte. Seule la présence d'une dyslipidémie était plus fréquente dans le groupe chez qui une ANDAS avait été diagnostiquée (OR 2,6 [1,1 – 5,9] ; p=0,014). Il n'y avait pas de différence significative selon l'âge, le sexe et les autres facteurs de risques cardiovasculaires. Le diagnostic d'une forme diffuse, la présence d'une complication cardio-pulmonaire liée à la ScS ainsi que l'antécédent de traitement immunosuppresseur n'étaient pas différents entre les deux groupes. La médiane de suivi était égale à 5 ans [1 – 9] dans le groupe diagnostic d'ANDAS contre 4 ans [2 – 8,5] dans le reste de la cohorte sans différence significative (p=0,69). Le délai entre l'apparition du premier symptôme et le diagnostic de ScS était égal à 4 ans [1 – 8] dans le groupe diagnostic d'ANDAS réalisé contre 2 ans [1 – 8] dans le reste de la cohorte sans toutefois de différence statistiquement significative (p=0,61). Au plan immunologique, il n'y avait pas d'association significative entre la survenue d'une ANDAS et un sous type d'anticorps particulier. Néanmoins, les deux patients appartenant au groupe ANDAS et porteurs d'Ac anti ARN polymérase III avaient une histoire d'affection néoplasique, avec un antécédent d'hémopathie chez l'un d'entre eux, et la découverte d'un adénocarcinome mammaire d'emblée métastatique correspondant à l'ANDAS de la deuxième patiente. Les résultats sont présentés dans le tableau 4.

Discussion

Au cours d'une durée médiane de suivi de 4 ans, nous avons répertorié 38 diagnostics d'ANDAS chez 31 (16%) patients, au sein d'une population de 200 patients suivis pour une ScS et ayant consulté en hôpital de jour dans le cadre de la stratégie de suivi systématique de leur maladie systémique.

Alors que l'on aurait pu penser que les diagnostics auraient été faits en majorité au moment du bilan initial de la maladie, les diagnostics d'ANDAS (76%) étaient pour la plupart posés au cours du suivi avec une durée médiane de suivi au diagnostic égale à 2 ans, renforçant la pertinence d'un suivi régulier et prolongé des patients sclérodermiques, au-delà du dépistage des atteintes viscérales de la maladie. La durée médiane de suivi n'était pas significativement différente entre le groupe avec un diagnostic d'ANDAS posé et le reste de la cohorte. Il apparaît donc nécessaire de rester vigilant sur une potentielle ANDAS à tout moment du suivi. Un traitement était nécessaire pour 66% des ANDAS mises en évidence soulignant d'autant plus l'importance de leur diagnostic. On note que 45% de ces diagnostics étaient

réalisés à partir d'une présomption clinique rappelant l'intérêt d'un interrogatoire et d'un examen physique appliqué associé au bilan paraclinique systématique préconisé par le PNDS 2017 [6].

Dans notre étude, les atteintes macrovasculaires représentaient 34% des diagnostics d'ANDAS. Plusieurs études suggèrent que la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients sclérodermiques ne serait pas différente de celle de la population générale [9,10]. Alors que l'augmentation du risque cardio-vasculaire est admise pour d'autres pathologies auto-immunes, telles que la polyarthrite rhumatoïde [11], le lien entre ScS et atteintes macrovasculaires reste débattu, en particulier concernant le risque d'artériosclérose précoce [12-14]. Il paraît important de rester à l'écoute d'une symptomatologie pouvant orienter vers une atteinte macrovasculaire d'autant qu'il n'est actuellement pas préconisé de dépistage systématique.

Parmi les diagnostics d'ANDAS réalisés, trois étaient des néoplasies et un diagnostic était un nodule mammaire ACR3. La littérature actuelle s'accorde pour dire qu'il existe une augmentation du risque de néoplasie chez les patients présentant une ScS porteurs d'anticorps anti ARN polymérase III [15,16] ; dans notre étude, les deux patients du groupe ANDAS porteurs de cet anticorps avaient une histoire de néoplasie. Le schéma de notre étude ne permettait pas de mettre en évidence un éventuel surcroît de risque de cancers chez les patients porteur d'anti-ARN polymérase de type III par rapport à la population générale et permettait seulement d'évaluer le risque de cancer dans ce sous-groupe de sclérodermiques par rapport aux autres patients sclérodermiques. Notre étude ne démontre pas d'association statistique entre ARN polymérase III et néoplasie, en comparaison aux patients présentant un autre anticorps, possiblement du fait d'un manque de puissance puisque seulement 7 patients étaient porteurs de cet anticorps (OR=2,262 [0,42 – 12,22] ; p=0,297). Dans la littérature, cette augmentation de risque concerne des types de cancer différents selon les études : augmentation de fréquence des cancers pulmonaires, hépatiques, hématologiques et vésicaux pour Onishi *et al.* [16], œsophagiens et oropharyngés pour Derk *et al.* [15] ou encore des cancers du sein et mélanomes pour Szekanecz *et al.* [17]. Notre travail rappelle donc l'intérêt d'intégrer la recherche de néoplasie à l'examen clinique de suivi des patients ainsi que de s'assurer l'observance des dépistages organisés préconisés. Ceci est en particulier vrai au début de la maladie, chez les patients porteurs d'anticorps anti ARN polymérase III dont le risque de cancer synchrone de la ScS est maintenant démontré [18]. L'association de la survenue de cancers synchrones à la ScS chez des patients porteurs d'autres auto-anticorps reste à établir.

L'étude des causes de mortalité dans la cohorte européenne EUSTAR a révélé, parmi les 41% de décès d'étiologie non-attribuable directement à la sclérodermie, 33% de décès liés à une infection, 31% lié à une néoplasie et 29% lié à une cause cardio-vasculaire [5]. La consultation systématique de suivi est ainsi tout à fait propice au diagnostic de la pathologie

1 néoplasique ou cardio-vasculaire, et bien qu'elle ne soit pas la plus adaptée au diagnostic de
2 la pathologie infectieuse aigue, elle offre néanmoins l'opportunité de mettre à jour les
3 vaccinations, ainsi que de vérifier le suivi odonto-stomatologique afin de prévenir les portes
4 d'entrées infectieuses orales.

5 Seule une dyslipidémie était plus fréquente chez les patients pour lequel un diagnostic
6 d'ANDAS avait été posé comparé au reste de la population présentant une ScS. Cela est
7 probablement lié à la fréquence des pathologies cardio-vasculaires (près de la moitié des
8 diagnostics). Toutefois, les autres facteurs de risques cardio-vasculaires étudiés étaient
9 retrouvés de façon égale dans les deux groupes. Il est intéressant de voir par ailleurs que l'âge
10 au diagnostic d'ANDAS n'était pas différent dans les deux groupes, à l'instar des marqueurs
11 potentiels de gravité de la maladie (forme diffuse, atteinte cardio-pulmonaire, traitement
12 immunosuppresseur). Le délai entre la survenue du premier symptôme et le diagnostic de
13 ScS, qui pourrait traduire un suivi médical moins régulier et/ou un patient moins à l'écoute de
14 symptômes éventuels, n'était pas non-plus différent entre les deux groupes.

15 Le nombre d'ANDAS diagnostiqué au cours du suivi d'un patient présentant une ScS est
16 probablement légèrement sous-estimé dans notre étude du fait d'un biais de sélection, de type
17 patient-survivant. En effet, il s'agit d'une étude avec inclusions transversales et les patients
18 toujours suivis au moment de l'inclusion étaient plus à même de ne pas avoir eu de diagnostic
19 à pronostic grave, notamment cardio-vasculaire ou néoplasique, au cours de leur suivi. Par
20 ailleurs, la proportion relativement faible de patients avec une forme diffuse de la maladie
21 (22,5%) pourrait contribuer à expliquer le nombre limité d'ANDAS observés. Néanmoins ce
22 faible nombre de patients avec atteinte cutanée diffuse peut également être expliqué par un
23 biais de sélection, de type patient-survivant, puisque la mortalité est plus grande dans cette
24 forme de la maladie. Enfin, le faible nombre d'ANDAS diagnostiqués est aussi lié au
25 caractère rétrospectif de notre étude. En effet, les diagnostics d'ANDAS ayant été colligés à
26 partir des éléments du dossier médical, certains diagnostics ont pu ne pas avoir été portés du
27 fait de l'absence de dépistage standardisé, selon un protocole préétabli, de ces différentes
28 affections. Ainsi, nos résultats mériteraient d'être confirmés par une étude de cohorte
29 prospective, dans laquelle serait appliqué un schéma de dépistage systématique des ANDAS
30 observées, à la fois clinique au moyen d'un questionnaire standardisé pré-établi, et
31 éventuellement paraclinique notamment concernant le dépistage de l'atteinte macrovasculaire
32 (doppler des TSA). La notion de diagnostic de pathologie psychiatrique n'a pas été abordée
33 dans ce travail, car une approche rigoureuse pour le diagnostic de ces troubles aurait nécessité
34 un avis spécialisé systématique. Il s'agit d'une des limites de cette étude observationnelle.

35 Enfin, une difficulté rencontrée lors de cette étude est la définition d'une ANDAS. En effet la
36 ScS est l'archétype de la pathologie systémique. Elle touche de nombreux organes entraînant
37 de façon directe ou indirecte de nombreuses pathologies, ce qui peut rendre difficile le fait de
38 caractériser une affection comme étant « non reliée » à la ScS.

Au final, la variété des manifestations cliniques décrites dans cette étude, comme la diversité des spécialités concernées par les ANDAS rend compte de la nécessité de garder une approche polyvalente dans le suivi des patients.

Conclusion

Il s'agit de la première étude s'intéressant aux diagnostics non-directement attribuables à la ScS posés au cours de la stratégie de suivi systématique des patients sclérodermiques telle que définie par le PNDS. Elle met en avant la complexité d'une consultation de suivi d'un patient porteur d'une ScS, au cours de laquelle l'attention doit être portée à tous les appareils. Elle rappelle aussi l'intérêt de conserver un regard clinique et une approche polyvalente pour le suivi de ces patients.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. Didier K, Robbins A, Antonicelli F, Pham BN, Giusti D, Servettaz A. Actualités dans la physiopathologie de la sclérodémie systémique : vers de nouvelles opportunités thérapeutiques. *Rev Med Interne*. 2019;40:654-663
2. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol (Oxford)* 2012;51:1017-26.
3. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis: Recent insights. *Joint Bone Spine* 2015;82:148-53.
4. Michaud M, Catros F, Ancellin S, Gaches F. Mise au point sur les sclérodémies très précoces et précoces. *Rev Med Interne*. 2019;40:517-522
5. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò 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.
6. Sclérodémie Systémique: Protocole National de Diagnostic et de Soins 2017. Consultable à l'adresse: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_717292/fr/sclerodermie-systemique
7. 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.
8. 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.
9. Ngian G-S, Sahhar J, Wicks IP, Van Doornum S. Cardiovascular disease in systemic sclerosis--an emerging association? *Arthritis Res Ther* 2011;13:237.
10. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Karvounis H, Garyfallos A, Settas L, Kitas GD. Micro- and macrovascular treatment targets in scleroderma heart disease. *Curr Pharm Des* 2014;20:536-44.
11. Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2011;70:8-14.

12. Psarras A, Soulaïdopoulos S, Garyfallos A, Kitas G, Dimitroulas T. A critical view on cardiovascular risk in systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2017;37:85-95.
13. Nussinovitch U, Shoenfeld Y. Atherosclerosis and macrovascular involvement in systemic sclerosis: myth or reality. *Autoimmun Rev* 2011;10:259-66.
14. Hetteima ME, Zhang D, de Leeuw K, Stienstra Y, Smit AJ, Kallenberg CGM, et al. Early atherosclerosis in systemic sclerosis and its relation to disease or traditional risk factors. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R49.
15. Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33:1113-6.
16. 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.
17. 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.
18. Igusa T, Hummers LK, Visvanathan K, Richardson C, Wigley FM, Casciola-Rosen, et al. Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1179-1186.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Tableau 1 – Caractéristiques des 200 patients sclérodermiques à l'inclusion

Caractéristiques ; n=200 patients	Population n (%) / [Q1-Q3]
Age à l'inclusion (années)	60 [51 – 70]
IMC (kg/m ²)	24,1 [21 – 27]
Age au diagnostic de ScS ¹ (années)	54 [44 – 65]
Sexe féminin	150 (75%)
Forme cutanée diffuse	45 (22,5%)
Délai entre l'apparition ou l'aggravation du Raynaud et le diagnostic de ScS ¹ (années)	2 [1 - 8]
Délai entre l'apparition d'un autre symptôme que le Raynaud et le diagnostic de ScS ¹ (années)	0 [0– 1]
Délai entre le 1 ^{er} symptôme (Raynaud ou autre) et le diagnostic de ScS (années)	2 [1– 8]
Score de Rodnan modifié à l'inclusion	4 [2 – 8]
Pneumopathie infiltrante diffuse	70 (35%)
Hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire en cathétérisme cardiaque droit	8 (4%)
Antécédent ou présence d'Ulcère digital	76 (38%)
Pyrosis présent à l'inclusion	92 (46%)
Prise d'inhibiteur de pompe à protons	124 (62%)
Hypertension artérielle (HTA)	46 (23%)
Diabète	12 (6%)
Tabagisme :	
-actif	43 (21,5%)
-ancien, sevré au diagnostic	45 (22,5%)
Dyslipidémie	49 (24,5%)

Statines	25 (12,5%)
Corticothérapie	53 (26,5%)
Traitement immunosuppresseurs/modulateurs	43 (21,5%)
dont Cyclophosphamide	22 (11,0%)
Azathioprine	10 (5,0%)
MMF	4 (2,0%)
MTX	20 (10,0%)
IgIV	6 (3,0%)
Rituximab	5 (2,5%)
Durée de suivi dans le service (années)	4 [2 – 9]
Ac Anti Centromère	112 (56%)
Ac Anti Scl70	42 (21%)
Ac Anti ARN polymérase III	7 (3,5%)
Autre spécificité ou absence d'Ac	39 (19,5%)

¹ScS : sclérodémie systémique

La médiane ainsi que les bornes inférieure et supérieure sont représentées pour les variables quantitatives. Pour les variables qualitatives, le nombre absolu est représenté ainsi que le pourcentage de la population générale.

Tableau 2 – Affections non-directement attribuables à la sclérodermie

Pathologies cardiaques n=8	Cardiopathie ischémique (4) Rétrécissement aortique (1) Trouble du rythme supra-ventriculaire paroxystique (1) Syndrome de Wolff Parkinson White (1) Insuffisance cardiaque gauche (1)
Pathologies vasculaires n=10	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (4) Syndrome traversée thoraco-brachiale artérielle (1) Dilatation aorte ascendante (1) Thrombose asymptomatique de la carotide (1) Sténose carotidienne (3)
Endocrinopathie n=2	Hypothyroïdie (2)
Pathologies auto-immunes n=2	Vascularite cryoglobulinémique (1) Polyarthrite rhumatoïde (1)
Néoplasies n=4	Mélanome (1) Maladie de Waldenström (1) Nodule mammaire ACR 3 (1) Cancer du sein (1)
Pathologies infectieuses n=3	Pneumocystose (1) Toxocarose (1) Colonisation à pseudomonas aeruginosa (1)
Autres n=9	Anémie par carence en vitamine B12 (2) Anémie par carence martiale (2) Kyste bronchogénique (1) Insuffisance rénale glomérulaire (1) Nécrose tubulaire aiguë (1) Maladie de Parkinson (1) Déficit hétérozygote en alpha-1-antitrypsine (1)

Tableau 3 – Caractéristiques de la population pour laquelle une affection non-directement attribuable à la sclérodémie (ANDAS) a été diagnostiquée au cours du suivi

Caractéristiques	Population avec diagnostic de ANDAS n (%) / [Q1-Q3]
Age au diagnostic d'ANDAS (années)	68,5 [49-74]
Sex ratio	0,26
Diagnostic réalisé après la consultation initiale	29 (76,3%)
Diagnostic évoqué sur point d'appel clinique	17 (44,7%)
Diagnostic évoqué à la suite d'un examen paraclinique systématique :	21 (55,3%)
-échographie trans-thoracique	4
-scanner thoracique	3
-explorations fonctionnelles respiratoires	1
-bandelette urinaire	1
-électrocardiogramme	3
-bilan biologique	9 (1 électrophorèse des protéines plasmatiques, 2 TSH, 1 créatininémie, 5 NFS)
Diagnostic ayant conduit à :	
-un traitement	25 (65,7%)
-une surveillance seule	13 (34,3%)
Médiane de suivi au diagnostic d'ANDAS (années)	2 [0,25-5,5]
Ac Anti Centromères	16(51,6%)
Ac Anti Scl 70	6(19,4%)
Ac Anti ARN polymérase III	2(6,5%)

La médiane ainsi que les bornes inférieure et supérieure sont représentées pour les variables quantitatives. Pour les variables qualitatives, le nombre absolu est représenté ainsi que le pourcentage de la population générale.

Tableau 4 – Caractéristiques des patients sclérodermiques avec diagnostic d'affection non-directement attribuable à la sclérodémie (ANDAS) comparés aux patients sclérodermiques sans diagnostic d'ANDAS

Caractéristiques	Population avec diagnostic d'ANDAS n=31	Population sans diagnostic d'ANDAS n=169	OR ¹	p
Age au diagnostic de ScS	60 [47 – 69]	53 [41.5 – 63]	-	0,059
IMC	24,1 [21 –27]	24,1 [21 –27]	-	0,242
Sexe féminin	24 (77,4%)	135 (79,9%)	1.1 [0,4 – 2.9]	0,755
Forme diffuse	6 (19,4%)	39 (23,1%)	0.8 [0,3 – 2]	0,648
Délai entre l'apparition ou l'aggravation du Raynaud et le diagnostic de ScS (années)	4 [0 – 8]	2 [1 – 7.5]	-	0,665
Délai entre l'apparition d'un autre symptôme que le Raynaud et le diagnostic de ScS (années)	0 [0 – 1]	0 [0 – 1]	-	0,445
Délai entre le 1 ^{er} symptôme (Raynaud ou autre) et le diagnostic de ScS (années)	4 [1 – 8]	2 [1 – 8]	-	0,610
Score de Rodnan au diagnostic	4 [2 – 9]	4 [2 – 8]	-	0,665
Pneumopathie infiltrante diffuse	12 (38,7%)	58 (34,3%)	1,2 [0,5 – 2.6]	0,638
Hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire	1 (3,2%)	7 (4,1%)	0,7 [0,09 – 6,4]	1
Ulcère digital	11 (35,5%)	65 (38,5%)	0,8 [0,3 – 1,9]	0,754
Pyrosis présent à l'inclusion	15 (48,4%)	77 (45,6%)	1.1 [0,5 – 2,4]	0,772
Hypertension artérielle	10 (32,3%)	36 (21,3%)	1,7 [0,7 – 4]	0,183
Diabète	2 (6,5%)	10 (5,9%)	1.09 [0,3 – 2,2]	1
Tabagisme :				
-actif	6 (19.4%)	37 (21.9%)	0.8 [0.3 – 2.2]	0.752
-ancien, sévère au diagnostic	8 (25.8%)	34 (20.1%)	1.3 [0.5 – 3.3]	0.475
Tabagisme actif ou sévère	14 (45.2%)	71 (42%)	1.1 [0.5 – 2.4]	0.744
Dyslipidémie	13 (41,9%)	36 (21,3%)	2,6 [1,1 – 5,9]	0,014
Statines	7 (22,6%)	18 (10,7%)	2,4 [0,9 – 6,5]	0,078
Traitement immunosuppresseur	5 (16,1%)	37 (21,9%)	0,6 [0,2 – 1,9]	0,469

Durée médiane de suivi dans le service (années)	5 [1 – 9]	4 [2 - 8.5]	-	0,686
Ac Anti Centromères	16 (5,2%)	96 (56,8%)	0,811 [0,38-1,75]	0,695
Ac Anti Scl70	6 (19.4%)	36 (21.3%)	0.887 [0.34-2.35]	>0.99
Ac Anti ARN polymérase III	2 (6.4%)	5 (3%)	2.262 [0.42-12.22]	0.297

*OR : odds ratio

La médiane ainsi que les premier et troisième quartile sont représentés pour les variables quantitatives. Pour les variables qualitatives, le nombre absolu est représenté ainsi que le pourcentage de la population générale.

Camille Lepart a rédigé le manuscrit et a collecté les données

Samuel Ardois et Marie Bismut ont participé à la rédaction et ont collecté les données

Nicolas Belhomme, Alain Lescoat et Patrick Jego ont supervisé le travail et réalisé les analyses

Claire Cazalets, Guillaume Coiffier et Alice Ballerie ont collecté les données et relu le manuscrit en y apportant des modifications substantielles.