



HAL
open science

Étude des caractéristiques cliniques et immunologiques des sclérodermies systémiques associées à des cancers : étude monocentrique rétrospective sur la cohorte Bordelaise

Léa Lopez

► **To cite this version:**

Léa Lopez. Étude des caractéristiques cliniques et immunologiques des sclérodermies systémiques associées à des cancers : étude monocentrique rétrospective sur la cohorte Bordelaise. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02975208

HAL Id: dumas-02975208

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02975208>

Submitted on 22 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

UFR DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2020

Thèse n° 3120

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement à Bordeaux le 02/10/2020

Par Léa Lopez

Née le 03 janvier 1993 à Strasbourg

Étude des caractéristiques cliniques et immunologiques des sclérodermies systémiques associées à des cancers : étude monocentrique rétrospective sur la cohorte Bordelaise.

Directeurs de thèse

Madame le Professeur Marie-Elise TRUCHETET

Madame le Docteur Marie KOSTINE

Membres du jury

Monsieur le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE, Président

Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ, Juge

Monsieur le Professeur Jean-Luc PELLEGRIN, Juge

Madame le Docteur Emilie SHIPLEY, Rapporteur

Université de Bordeaux

UFR DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2020

Thèse n° 3120

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement à Bordeaux le 02/10/2020

Par Léa Lopez

Née le 03 janvier 1993 à Strasbourg

Étude des caractéristiques cliniques et immunologiques des sclérodermies systémiques associées à des cancers : étude monocentrique rétrospective sur la cohorte Bordelaise.

Directeurs de thèse

Madame le Professeur Marie-Elise TRUCHETET

Madame le Docteur Marie KOSTINE

Membres du jury

Monsieur le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE, Président

Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ, Juge

Monsieur le Professeur Jean-Luc PELLEGRIN, Juge

Madame le Docteur Émilie SHIPLEY, Rapporteur

REMERCIEMENTS

A mes chères directrices de thèse,

Au Professeur Marie-Elise Truchetet, et au Docteur Marie Kostine, merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Tout le long de mon internat, vous m'avez toutes les deux fait découvrir et aimer vos deux sujets de prédilection, qui vous passionnent. Aujourd'hui, je suis très fière d'avoir participé à un projet qui les unie. Merci de votre disponibilité, vos précieux conseils et votre soutien ces quatre années mais surtout ces derniers mois, et ce toujours avec bienveillance et bonne humeur malgré des emplois du temps plus que chargés. Admirative de votre capacité à être présentes sur tous les fronts, je suis très heureuse et chanceuse de travailler à vos côtés.

Aux membres du jury,

À **Monsieur le Professeur Schaefferbeke.** C'est un honneur de vous avoir en tant que président de ce jury. Dès les bancs de la fac et durant tout l'internat vous avez su me transmettre votre passion pour la rhumatologie. Merci pour votre précieuse formation notamment au lit du malade, le partage de vos innombrables connaissances et pour toutes vos petites anecdotes qui ont profondément enrichi ma formation. En plus d'être un grand médecin que j'admire, vous êtes un chef de service qui reste disponible pour écouter et conseiller ses étudiants, et pour cela je tiens à vous remercier à nouveau. Je suis très honorée que cela se poursuive pendant encore deux ans, et espère être à la hauteur.

À **Monsieur le Professeur Christophe Richez.** Je te remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury et surtout pour ton encadrement bienveillant et ton soutien sans faille tout au long de mon internat. Je te suis sincèrement reconnaissante pour ta disponibilité et ton investissement que ce soit auprès des patients dans le service ou au cours du travail que j'ai eu le plaisir de réaliser avec toi sur les biosimilaires (qui nous aura même amener jusqu'à Chicago !). Merci infiniment pour ta confiance, ton enseignement, le partage de ton expérience pendant ces quatre années. Je suis impatiente et très heureuse que l'aventure continue à tes côtés.

À **Monsieur le Professeur Pellegrin,** c'est un honneur de vous avoir en tant que membre de ce jury. Merci pour votre incroyable formation dont j'ai eu la chance de profiter au cours de vos célèbres et redoutées interrogations en visite d'abord en tant qu'externe, puis interne. Au-delà des simples connaissances médicales, vous nous apprenez à raisonner, à aller plus loin que les simples bouquins et « con-sensus », et pour cela, merci encore. Je suis très fière de faire partie de « ceux qui sont passés au G2 ».

Au **Docteur Émilie Shipley,** t'avoir à mes côtés aujourd'hui est un véritable bonheur. Toi qui m'as guidé, soutenue et tant appris depuis mes tous premiers pas d'interne, de rhumatologue. La boucle est bouclée. Merci pour la relecture de ce travail et tes précieux conseils que ce soit sur le plan clinique, professionnel ou personnel depuis maintenant quatre ans. Tu es un exemple pour moi de médecin accompli et ta façon d'exercer, ta rigueur, ton relationnel avec les patients seront toujours un modèle tout le long de mon exercice.

À tous mes chefs, qui ont participé à ma formation,

Au **Docteur Nadia Mehzen**, merci de m'avoir tant appris ! Tant sur l'os, que sur les qualités humaines d'un excellent médecin (mais tu sais bien que je n'ai pas fini de venir frapper à ta porte...). Tu seras toujours la bienvenue à nos décompensations Spritz...

Au **Docteur Nicolas Poursac**,. Je te suis reconnaissante pour tes nombreux enseignements notamment les cours de radio du vendredi matin et ton expertise en échographie. Merci pour ta disponibilité, ta rigueur et ta patience qui sont toujours d'un grand réconfort (surtout pendant le semestre de consultation...).

Au **Docteur Foret**, merci pour ce premier semestre Dacquois, j'y ai tant appris à tes côtés et aussi beaucoup ri !! Aux premières ponctions/infiltrations, à nos précieux débriefings et à nos RCP à Bayonne... En espérant renouveler ça rapidement.

À l'équipe du CH Côte Basque, **Agnès. Alexia**, un plaisir d'avoir partagé tes débuts, bien que cela ait été trop court. A **Stéphane**, merci pour ces visites professorales, et toutes ces anecdotes.

Au **Docteur Ondze, et Sanchez**, merci pour cette parenthèse philosophique et cette ouverture sur la neurologie.

À l'équipe de Médecine interne, grâce à qui je suis réellement sortie grandie de ces six mois.

Au **Professeur Viillard**, merci pour ces staffs d'anthologie, votre disponibilité et tout votre partage. Au **Professeur Estibaliz Lazaro**, ça a été un très grand honneur de travailler à tes cotés. Merci pour tout ce que tu m'as transmis, pour ta pédagogie et ton rire communicatif. À **Carine**, merci pour ton enthousiasme contagieux, ta bienveillance, ta gentillesse que ce soit à l'égard des patients ou des internes. À **Irène**, Docteur Machelart, je suis très heureuse d'avoir eu la chance de t'avoir comme chef, tu mettras le feu où que tu sois.

Au service de Radiologie qui m'a accueilli le temps d'un semestre,

Monsieur le Professeur Hauger, merci pour vos précieux cours du matin, le partage de magnifiques dossiers. Cette initiation en radiologie a été très enrichissante. À **Claire**, c'était tous les jours un plaisir de travailler avec toi. Malgré quelques déviances shopping, j'ai beaucoup appris à tes cotés. À **Paul**, Docteur Etchart, merci d'avoir transmis la flamme, qui était bien toujours là. Pardon pour toutes les pépites envoyées.

Au **Docteur Scoupe**, merci pour ce premier semestre au CHU. En plus, d'être vraiment très formateur (j'espère avoir hérité ne serait que d'un soupçon de ta rigueur), c'était un bonheur de t'avoir en tant que chef. Tu es un exemple.

À tous les autres, **Dr Vercruyse François, Dr Léa Rouxel, Dr Alice Bouhet, Dr Clotilde Loustau, Dr Aude Deloumeau, Dr Bénédicte Chevillard** merci de vos réponses aux appels à l'aide et SOS notamment pendant le semestre de consultation.

Et bien sûr,

À **Thomas**, merci pour tous tes conseils, d'avoir toujours répondu avec calme, patience (et presque toujours avec sourire) à toutes les questions et petites requêtes (bien qu'elles se répétaient parfois encore et encore...)

À **Anna** et **Steeve**, merci pour votre aide précieuse de décryptage des différentes cohortes.

À toute **l'équipe du douzième**, merci pour la bonne humeur dans laquelle vous faites en sorte qu'on travaille. Ce qui fait que se lever chaque matin pour vous retrouver, est un plaisir. Je suis ravie de poursuivre la route à vos côtés.

A **Emyx, Mathilde, Tata Vero**, merci pour votre important soutien, les débriefs pauses chocolat (pas trop...). Vous rendez les journées plus faciles, et plus belles (parfois, vous pouvez même les rallonger...).

A mes collègues et amis,

À **Samar, Claire-So, Xaxo**, les meilleures, mes babys, mes bijoux, ma team, ma promo... La meilleure des promos !!! Lorsque nous nous sommes toutes retrouvées pour le tout premier choix, je n'aurai pu imaginer ou même rêver mieux que vous pour partager cet internat. Plus que des co-internes, vous êtes devenues de véritables amies. Vous avez chacune été tout le long de ce parcours, une bouffée d'air, un rayon de soleil chaque jour. On y est, et vous allez beaucoup trop me manquer !

À **Eleonore**, et **Pauline**, mais quelle chance j'ai eu de partager ce petit bureau d'Hdj Dacquois avec vous ce premier semestre. Entre tous les comptes rendus, vos mille gestes et craquages, j'ai appris à connaître deux personnes formidables, que je suis tellement heureuse d'avoir dans ma vie aujourd'hui.

À la **team Montoise, Maxime** et **Elise**, une vraie belle rencontre durant cet internat, qui perdure après la traversée de l'Aquitaine, toujours accompagné d'un verre (influencé d'une certaine psychiatre). À **Marie, Ambre, Thibault**, merci pour ces décompensations à Nouvelle.

À l'équipe du G2, ou C1, ou A2.. A **Dodo, Gonzy, Tonio, Victor, Claire-So, Thythy, Claire et G.** Les boyz and Girls, Chicos et Chicas, il y en aurait à dire. À la passion BOM, à la cryogloguline, aux nocturnes CRH-pizzas, aux décompensations chant lyrique des choristes et aux diamantaires... J'ai la nostalgie...

À mes radiologues préf, **Claire, Jean, David, Monsieur Nicolas**, merci de m'avoir accepté (ou subi ?) pendant ces six mois. À tous ces grands barbecues partagés... Allez j'avoue, j'ai la prétention de ressentir une petite part de radiologue en moi en ce jour.

À *tous les collègues de rhumatologie* !!! Les **Mouniettes, Céline, PaulineH, Nabdo, Camille, Maeva, Léa, Illitch, Deborah, Anna, Thomas, Émilie, Geoffrey** .. Merci pour tous les bons moments.

À mes amis,

À **Charlotte**, mon chat, ma personne. Toi, avec qui j'ai tout partagé ces dernières années... des allers et venues Rue François de Sourdis, des apéros balcon, des voyages en train épiques, et deux ans de colloc du bonheur à manger le flan coco par les deux bouts. Merci pour tout, et ENFIN !

Aux filles cools, **Lau** le sunshine, **Dodie** LA maman, douce **Chacha**, **Lou** grande pek, et **Camille** notre princesse. Vous qui avez illuminé toutes ces années, des révisions aux gouters pré-confs, jusqu'aux folles soirées dont on ne dira pas plus. Merci pour tous ces souvenirs, et à toutes nos retrouvailles à venir... À **Rosy**, oiseau des îles au rhum coco.

À **Cécile**, **Émilie**, et oui vous voilà faisant partie de mes plus vieilles amies. Que vous me faites rêver depuis ce premier jour de P1 où l'on s'est assise côte à côte ! Aux folles histoires d'Émilie, au Maachi-Show, à toutes nos péripéties passées et à celles à venir.

À **Quentin**, à jamais mon soutien lors de cette P1, merci pour tous les diners tant attendus du dimanche soir.

Aux **copains d'enfance**, **les chaouches**, parce que c'est vous qui me suivez depuis le plus de temps et répondez toujours présents. Merci pour votre amitié sincère et indéfectible (même à distance), et depuis quoi ... 20 ans ... peu, en comparaison au temps qu'il nous reste devant nous. **Zouy**, **Drouxe**, **Momo**, **Elo**, **Quentin**, **Théo**, **Mickey**, **François**, **Mathi** et bien sûr **Pilip**, **Lalou**, **Amandine**, **Cécile**, **Audrey**. Appelez-moi Docteur désormais...

À **Lucas**, à toutes ces années et à l'avenir !

À ma famille, en tous points formidable,

À **mes parents adorés**, **Maman**, **Papa**, pour ces innombrables choses, petites et grandes qui font ce que je suis aujourd'hui. Merci, pour la force et la détermination que vous m'avez transmis, pour votre soutien inébranlable et vos encouragements, tout au long du parcours. Et surtout, merci pour votre amour inconditionnel. Je vous dois tout, et vous aime tant.

À **ma sœur**, **Lilou**, merci de m'avoir supporté pendant ces années d'études, mais aussi pendant toute notre tendre enfance. Et je ne l'ai pas vu venir, mais il me semble que tu es, au fil des années, devenue la plus mature. Je suis tellement fière d'être ta grande sœur. À **Djess**, quand même !

À **Papi**, **Mamie (D.)**, merci de votre présence, de tout votre amour. Papi tu avais peut-être vu juste depuis le début, et j'ai bien écouté « dans la vie il faut travailler ».

À **Mamie (W.)**, aah merci pour les « pizzas de mamie » qui sont toujours d'un grand réconfort. Merci pour tous ces moments privilégiés, et vivement les prochaines en rouge et blanc.

À **Florent**, **Thomas**, mes couins chéris, et à toute la **Famille Garcia** et **Lopez**.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	3
TABLE DES MATIERES.....	8
ABREVIATIONS.....	9
INTRODUCTION.....	10
I- Principes généraux de la sclérodermie systémique.....	10
1. Caractéristiques et classifications.....	10
2. Bases de physiopathologie.....	11
a. Activation du système immunitaire.....	11
b. Fibrose.....	12
c. Vasculopathie.....	13
II- Principes généraux de la cancérogénèse et importance du microenvironnement tumoral immunitaire.....	14
III- Association sclérodermie et cancer.....	17
1. Caractéristiques des sclérodermies associées à un cancer.....	17
2. Profil immunologique de l'association sclérodermie et cancer.....	18
3. Types de cancers associés à la sclérodermie.....	18
IV- Physiopathologie de l'association sclérodermie et cancer.....	19
1. Epigénétique et facteurs environnementaux communs.....	19
2. La sclérodermie serait un terrain propice au développement du cancer.....	20
3. La sclérodermie serait secondaire au processus tumoral.....	21
V- Objectifs et Hypothèses.....	24
ARTICLE SCIENTIFIQUE.....	26
Clinical and immunological features associated with cancer-associated systemic sclerosis: a monocentric retrospective study.....	26
Introduction:	28
Methods:	29
Results:	31
Demographics and SSc characteristics.....	31
Analyses by time of cancer onset.....	35
Analyses by type of cancer.....	38
Discussion	41
Conclusion	44
DISCUSSION ET PERSPECTIVES.....	51
REFERENCES.....	53
SERMENT d'HIPPOCRATE.....	59

ABREVIATION

A

ACA: Centromere autoantibody

Anti-RNA POL 3: RNA Polymerase III autoantibody

Anti-TNF: tumor necrosis factor alpha inhibitors

ATA: Topoisomerase autoantibody

AZA: azathioprine

C

CCB: calcium channel blockers

CRP: C-reactive protein

CS: corticosteroids

CYC: cyclophosphamide

D

dcSSc: Diffuse systemic sclerosis

E

ERAs: endothelin receptor antagonists

G

GI: gastrointestinal

H

HAP: pulmonary arterial hypertension

HCQ: hydroxychloroquine

I

ILD: interstitial lung disease

InCA: National Cancer Institute

K

K: Cancer

L

lcSSc: Limited systemic sclerosis

M

MCTD: Mixed Connective Tissue Disease

MPA: mycophenolic acid

MTX: methotrexate

O

Odds Ratio: OR

P

PDE5i: phosphodiesterase-5 inhibitors

PGAs: prostaglandin analogues

PINS: non-specific interstitial lung disease

PPI: proton-pump inhibitors

R

RGO: gastroesophageal reflux

RP: Raynaud's phenomenon

RTX: rituximab

S

SSc: Systemic sclerosis

T

TCZ: Anti-IL6-Tocilizumab

U

UCTD: Undifferentiated Connective Tissue Diseases

UIP: Usual interstitial pneumopath

I- Principes généraux de la sclérodermie systémique

1. Caractéristiques et classifications

La sclérodermie systémique est une pathologie auto-immune rare, qui associe un dérèglement dysimmunitaire, une vasculopathie ainsi qu'une fibrose cutanée et viscérale (1). Elle peut être caractérisée par une importante hétérogénéité, que ce soit au niveau du phénotype clinique, du profil immunologique, ou du pronostic, ce qui contribue à la complexité de sa prise en charge. Cette hétérogénéité est responsable de plusieurs propositions quant à la classification des patients atteints de sclérodermie. Traditionnellement, on distingue la sclérodermie systémique limitée de la sclérodermie systémique diffuse (d'après la classification de Leroy datant de 1998) ; et ce en fonction de l'extension de l'atteinte cutanée(2).

Il est ensuite proposé une classification en fonction du profil immunologique avec l'identification de trois anticorps spécifiques : les anti-centromères (Anti-Cm), les anti-topoisomérases (Anti-SCL70) et les anti-ARN Polymérase 3 (Anti-ARN Pol3). Présents chez environ 80% des patients, ces trois anticorps sont fortement prédictifs de l'association aux atteintes viscérales (pulmonaire, cardiaque, rénale, digestive) qui font le pronostic de la maladie [3-4]. Cependant, chez 20 à 30% des patients, aucune dysimmunité spécifique n'est retrouvée. Il est possible que de nouveaux anticorps spécifiques soient à nouveau découverts dans les années à venir, tels que les anti-fibrillarine, les anti-TH/To ou encore les Anti-U11/U12RNP [5-6]. Cela pourrait conduire à la description de nouveaux phénotypes cliniques associés. On notera également, l'existence des anti-PmScl et Anti-Ku, responsables de syndrome de chevauchement type scléromyosite. Il est également décrit une association avec les anti-SSA et notamment les anti-SSA/Ro52. Ces anticorps sont très peu spécifiques, et retrouvés dans différentes pathologies auto-immunes. (7-9)

D'autres classifications pourraient être envisageables. En effet, des sous-groupes en fonction du profil d'expression génique sur des biopsies cutanées ont été décrits, indépendamment de l'étendue de l'atteinte cutanée (10). Ce modèle n'est évidemment pas applicable en pratique clinique mais révèle la complexité et l'hétérogénéité de cette pathologie.

Classer les différents types de sclérodémie systémique est primordial, notamment pour identifier les patients à risque de pronostic plus péjoratif. En effet, la sclérodémie systémique est une pathologie sévère, avec un taux de morbidité et mortalité élevé, dont 13% de la mortalité est attribuée aux cancers (11,12).

C'est pourquoi, identifier les personnes à risques, permettrait une vigilance accrue ainsi qu'un dépistage précoce d'atteintes d'organes nobles ou encore de néoplasie.

2. Bases de physiopathologie

« La sclérodémie systémique est due à l'association d'une dysimmunité avec activation immunitaire, d'une fibrose de différents tissus, à commencer par le tissu cutané, et d'une vasculopathie »... Telle serait l'introduction de la grande majorité des articles traitant ce sujet. À cela, on pourrait ajouter qu'elle se développe sur une probable prédisposition génétique, à la suite d'un facteur déclenchant plus ou moins identifié.

Ces différents mécanismes sont intriqués les uns avec les autres. Bien que le point de départ et la nature exacte des liens qui les unissent ne soient clairement définis, ils font l'objet de différentes hypothèses (Figure 1).

a. Activation du système immunitaire

La place importante de l'activation du système immunitaire ne fait aucun doute dans la physiopathologie de la sclérodémie systémique. Dans une certaine mesure, toutes les branches du système immunitaire sont impliquées : que ce soit l'immunité innée ou adaptative, cellulaire ou humorale.

Au niveau de l'immunité innée, une attention est portée sur les cellules dendritiques plasmacytoïdes (dDC) qui ont déjà démontré un rôle majeur dans différentes maladies auto-immunes comme le lupus (13). Présentatrices d'antigène, ces cellules ont aussi la particularité d'être de grandes productrices d'Interferon et de CXCL4. Elles peuvent également promouvoir l'activation des lymphocytes T naïfs ainsi que la polarisation des lymphocytes T CD4+(14). Chez les patients atteints de sclérodémie, la démonstration de leur surexpression au niveau cutané et pulmonaire suggère une place importante dans la physiopathogénèse de cette maladie. (15-17).

Il en est de même pour les macrophages de type M2 ou « alternativement activés ». Ils sont retrouvés au niveau de la peau et du poumon des patients SSc (18,19). Témoin de leur

activation, l'expression du CD163 a même été évoqué comme biomarqueur de la SSc devant des concentrations sériques augmentées de façon significative (20). Les macrophages M2 sont connus pour leur rôle dans les processus de cicatrisation, d'angiogénèse, de remodelage de la matrice extra-cellulaire, notamment par leur sécrétion d'interleukine (IL-) 4, IL-10, de TGF- β . Ils peuvent être eux-mêmes activés par des complexes immuns, un processus infectieux, mais également l'IL-10, IL-4 et ainsi crée une boucle amplificatrice (19).

Au niveau de l'immunité adaptative cellulaire, l'activation des pDC et des macrophages M2 entraîne une ambiance cytokinique (INF-IL-4, IL-6, IL-10) responsable de l'activation et la polarisation des lymphocytes T CD4+. Le sous-type T helper de type 2 (Th2) est identifié comme jouant le plus grand rôle dans la SSc (21). Les cellules Th2 sont un type de cellule sécrétant eux même de l'IL-4 et IL-6 dont le taux est identifié comme plus élevé dans le sérum, la peau, et le poumon des patients SSc (22-24) ; mais également de l'IL-13 (25), ainsi que de l'IL-10.

Par ailleurs, il existe des anomalies de l'immunité humorale avec, en premier lieu, la production d'anticorps spécifiques. Des anomalies de l'homéostasie de la lignée B plasmatique sont également décrites. En effet, une augmentation des lymphocytes B naïfs et B mémoires activés est rapportée ; ainsi qu'une déplétion des B régulateurs, qui sont de puissants régulateurs négatifs de l'inflammation et de l'auto-immunité (26,27).

b. Fibrose

La fibrose est le résultat de l'activation des fibroblastes en myofibroblastes et du dépôt excessif de matrice extracellulaire (ECM).

De nombreuses études ont associé l'anomalie immunitaire en tant que cause ou au moins en tant que facteur contribuant à la fibrose dans la SSc (28). En effet, L'IL-4 et le TGF- β , des médiateurs inflammatoires clés dans la SSc, sécrétés par les macrophages M2 et les lymphocytes T CD4+ TH2, seraient des inducteurs de fibrose par activation des fibroblastes. Le TGF- β a également la capacité d'inhiber la dégradation du collagène en diminuant les métalloprotéinases matricielles (MMP) et en augmentant l'inhibiteur tissulaire de l'expression des métalloprotéinases (TIMP)(29,30). Ainsi, la suppression génétique de l'IL-4 et du TGF- β prévient la fibrose cutanée dans un modèle murin de SSc (31).

Réciproquement, la fibrose peut également contribuer à l'activation des cellules immunitaires et ainsi constituer une boucle amplificatrice. En effet, elle est responsable de dommages cellulaires, de remodelage de la matrice, de lésions vasculaires et d'un stress oxydatif, ce qui génère une accumulation de motifs moléculaires associés au danger (DAMP). Ainsi, l'activation DAMP des récepteurs de type Toll (TLR) induit l'activation des cellules immunitaires innées comme les macrophages. (32)

c. Vasculopathie

Par ailleurs, les lésions vasculaires comme la micro-vasculopathie qui est souvent précoce dans la sclérodermie avec le phénomène de Raynaud, peut être déclenchée par l'auto-immunité et des cytokines inflammatoires. Les molécules internes libérées par les cellules endothéliales endommagées DAMP, peuvent activer les macrophages par les TLR et ainsi entraîner une boucle d'amplification inflammatoire.

Inversement, la fibrose peut induire une raréfaction capillaire, une production de facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et d'autres facteurs angiogéniques. Ceci peut être responsable d'une angiogenèse compensatoire altérée, entraînant elle-même une vasculopathie (33,34).

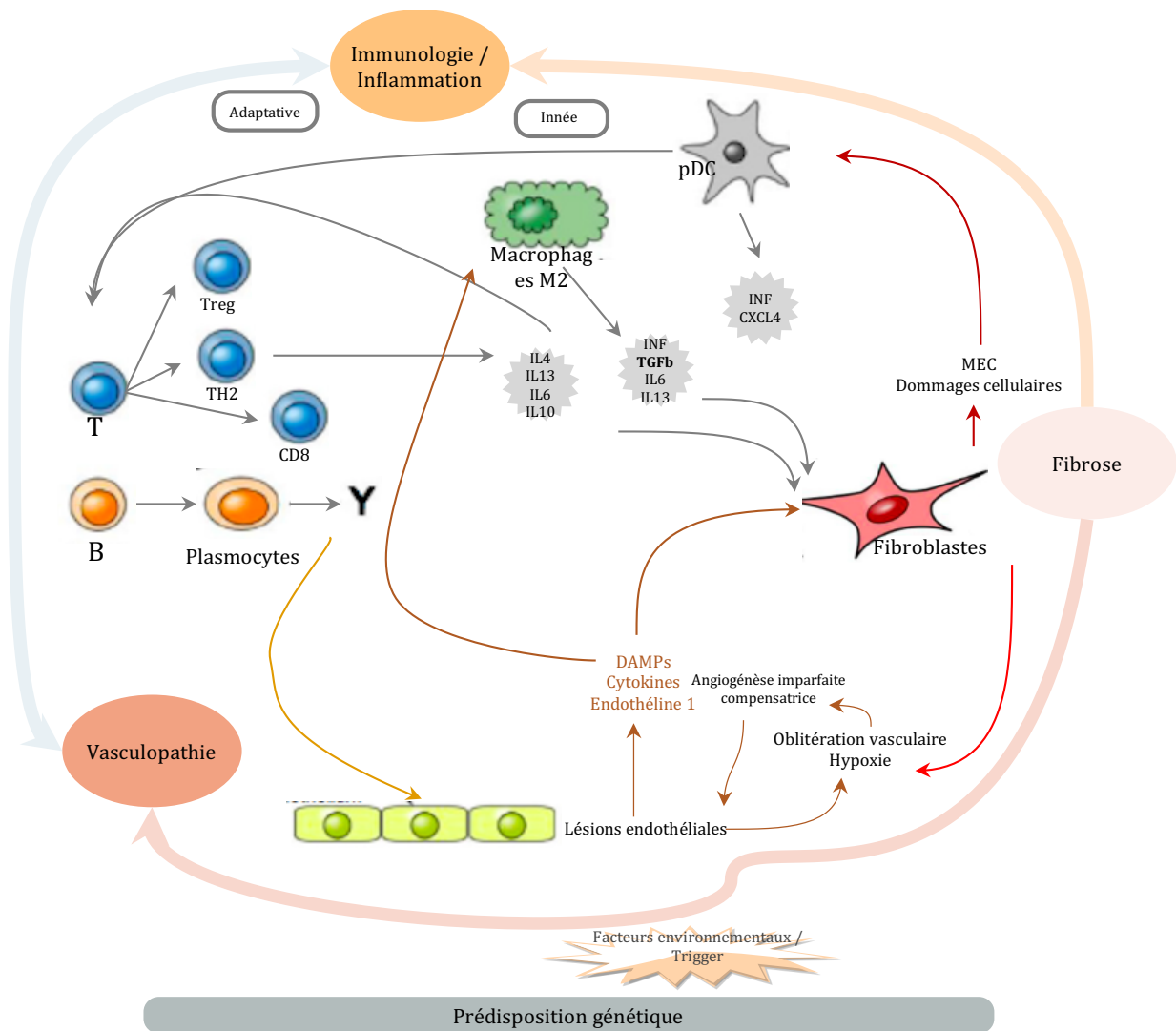


Figure 1: Bases de physiopathologie de la sclérodémie systémique.

II- Principes généraux de la cancérogénèse et importance du microenvironnement tumoral immunitaire

Le développement d'une tumeur maligne est un processus de sélection de cellules ayant acquis des anomalies leur conférant des capacités de croissance et de dissémination à distance. Ces dernières comprennent des capacités anormales de division, de néo-

angiogénèse, d'échappement à l'apoptose et à la réponse immune. L'acquisition de ces caractéristiques peut être due à des anomalies intrinsèques comme des modifications génétiques et épigénétiques qui surviennent à la suite de facteurs environnementaux ou sur une prédisposition génétique. De plus, il est maintenant clairement établi que le caractère invasif d'un cancer est également déterminé par les interactions des cellules précancéreuses et cancéreuses avec leur microenvironnement. (35)

Le microenvironnement tumoral comprend une composante cellulaire, avec les cellules spécifiques au tissu en question et des cellules du système immunitaire, qui baignent dans la matrice extracellulaire (MEC). Le succès récent de l'immunothérapie dans de nombreux types de tumeurs soulève l'importance du microenvironnement tumoral, et l'intérêt de son exploration, afin d'identifier d'éventuelles cibles thérapeutiques. (36)

La connaissance sur l'immunologie des tumeurs a évolué ces dernières années. Le concept le plus ancien est celui de l'immunosurveillance selon lequel, le système immunitaire reconnaît des antigènes tumoraux et lutte ainsi contre le développement tumoral. Ce n'est en réalité qu'une partie de l'histoire. Le système immunitaire peut également favoriser la progression tumorale en soutenant l'inflammation chronique, en façonnant l'immunogénicité tumorale ou en supprimant l'immunité anti-tumorale. La découverte de ce double rôle du système immunitaire dans la suppression ou la promotion de la croissance tumorale a amené le concept d'immunoédition du cancer. Celui-ci se compose de trois phases : élimination, équilibre, évaison. (37) Schématiquement, dans chaque phase, un profil cellulaire et cytokinique prédominant peut être identifié (figure 2).

La phase d'élimination correspond au concept d'immunosurveillance. Elle fait intervenir les cellules présentatrices d'antigènes, les lymphocytes T CD8+, et T CD4+ notamment à médiation TH1, les lymphocytes T NK, avec production d'INF, de TNFa.

La phase d'équilibre, la moins bien connue, correspond à un état d'équilibre entre cellules immunitaires et cellules tumorales. Elle s'accompagnerait d'une sélection de clones tumoraux résistants au système immunitaire. C'est la phase d'*immunoediting*.

Enfin, la phase d'évasion dont les mécanismes d'échappement tumoral à l'immunosurveillance sont multiples. Une diminution d'expression des antigènes tumoraux, l'acquisition d'une résistance immunitaire adaptative, ou l'établissement d'un état immunosuppresseur dans le microenvironnement de la tumeur en sont des exemples. Les macrophages de type M2, les cellules T régulatrices (cellules Treg) et les myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) jouent un rôle clé dans l'inhibition des réponses antitumorales.

Lorsque stimulées, elles inhibent la fonction des lymphocytes T spécifiques aux tumeurs en produisant les cytokines IL-10 et TGF- β . (37–39)

Ainsi, l'environnement immunitaire pourrait être à la fois inhibiteur et stimulant du cancer ; et ce, selon la composition du microenvironnement tumoral immunitaire et le stade de développement de la tumeur. (38) (40)

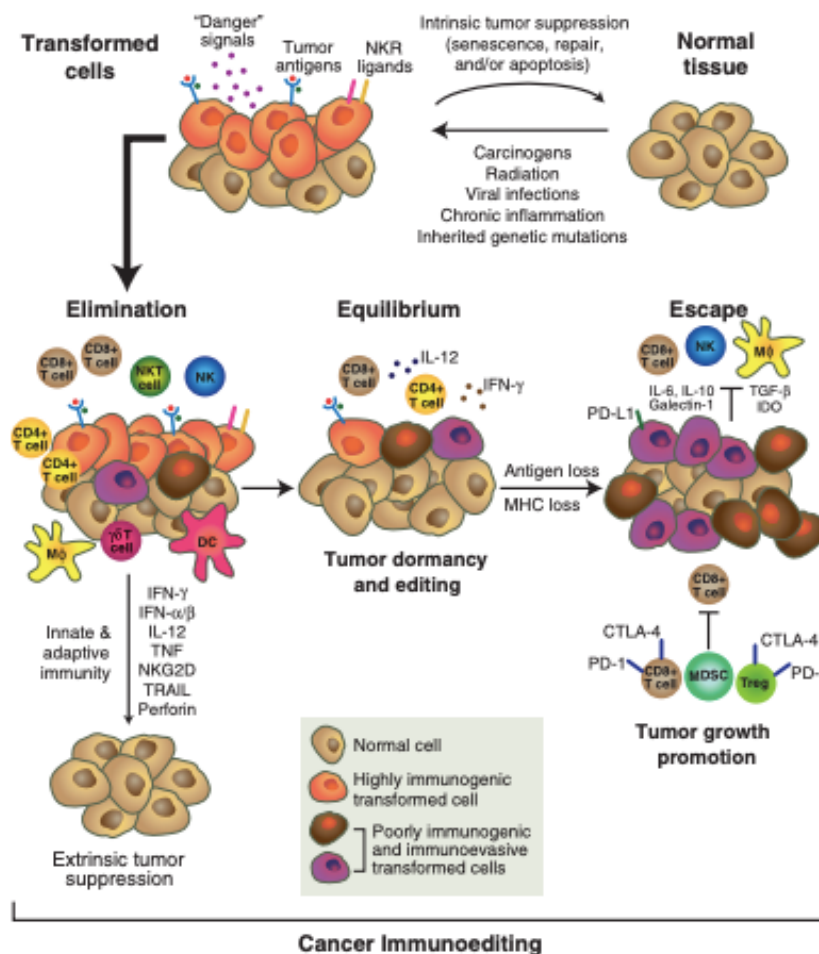


Figure 2 : Concept d'immunoediting, d'après Schreiber et al. (37)(2011)

III- Association sclérodermie et cancer

1. Caractéristiques des sclérodermies associées à un cancer

Que ce soit aux États-Unis, en Europe, au Japon ou en Australie, plusieurs études ont révélé une augmentation du risque de cancer chez les patients atteints de sclérodermie systémique par rapport à la population générale (41–51). Une représentation des études épidémiologiques s'intéressant à l'association sclérodermie et cancer est présentée dans le *tableau 1*. Ce sur-risque est évalué par le rapport d'incidence globale (SIR, soit le rapport entre le nombre de cas incidents et le nombre attendu de cas dans la population générale) qui va selon les études de 1,3 à 3,5.

Naturellement, une fois ce sur-risque identifié, l'enjeu a ensuite été d'identifier les patients à risques, afin de développer une stratégie de dépistage et ainsi réaliser une prise en charge précoce. Il est alors rapporté un sur-risque chez les patients plus âgés au diagnostic de sclérodermie. En effet, une différence significative est retrouvée dans deux séries : la première de Boonstra et al. avec une moyenne d'âge au diagnostic de 53 ans chez les patients SSc sans cancer et 60,9 ans chez les patients atteints de sclérodermie associée au cancer. Dans celle de Shah et al, la moyenne d'âge est respectivement de 45 ans et 51,9 ans (52,53). On retrouve également une prédominance masculine chez les patients atteints de sclérodermie et cancer, alors que la population sclérodermique est principalement féminine aux alentours de 80% dans les différentes cohortes (46,54).

Concernant le phénotype clinique, les données sont assez hétérogènes. Ceci peut être expliqué par l'hétérogénéité des différentes études dont la taille des populations, les durées de suivi et des méthodes d'analyses statistiques. Dans la plupart des études citées, il n'est pas identifié d'association statistiquement significative entre l'étendue de l'atteinte cutanée limitée ou diffuse, à l'exception de la cohorte de Boonstra et al. (qui comprend 46 sclérodermies associées à un cancer sur 305 Ssc) (52).

Par ailleurs, dans la cohorte italienne de Colaci et al. centrée sur les cancers du poumon chez les patients sclérodermiques, la fibrose pulmonaire était un facteur de risque de cancer du poumon avec un odds ratio (OR) de 6,7 (55). Cette association est retrouvée dans l'étude de Morrisroe et al. (51) mais pas dans les autres séries (48,56).

La majorité des études s'intéressent aux néoplasies survenues au moment ou, après le diagnostic de sclérodermie, alors qu'il ne serait pas inintéressant d'étudier les antécédents de cancer. On peut alors identifier trois groupes : (i) les cancers synchrones, avec un délai rapporté allant de 6 à 36 mois avant ou après le diagnostic de Ssc ; (ii) les cancers survenus plus de trois ans avant le diagnostic de Ssc ; (iii) les cancers survenus sur une sclérodermie de plus de trois ans. Une association entre le diagnostic synchrone de ces deux pathologies et le profil immunologique anti-ARN Pol III est alors mise en évidence : ces patients ont un risque 5 fois plus élevé de développer un cancer dans les 2-3 ans suivant le début de la sclérodermie. Cette association temporelle suggère un éventuel intérêt au dépistage du cancer au moment de l'apparition de la maladie chez ce groupe de patients (51,53,57,58). De plus, ce regroupement temporel serait d'autant plus important que l'âge au diagnostic de sclérodermie serait élevé, selon Shah et al. (53)

2. Profil immunologique de l'association sclérodermie et cancer

Alors que les études initiales ne prenaient pas en compte le profil immunologique, il a rapidement été mis en évidence qu'il s'agissait d'un élément important dans l'association sclérodermie et cancer et notamment la présence d'anti-ARN Polymerase III. En effet, Shah et al. décrivent en 2010 l'association significative entre cancer et sclérodermies avec anticorps anti-ARN Pol III. Celle-ci est confirmée par la suite dans plusieurs séries (51,53,58-63). Concernant les deux autres profils immunologiques, il n'y a majoritairement pas de différence significative décrite, bien qu'il existe quelques discordances avec, parfois, un sur-risque rapporté chez les sclérodermies avec anticorps anti-topoisomérases (50,55). Un sur-risque a également été décrit chez les patients ayant une sclérodermie avec anticorps anti-PmScl (64), non retrouvé dans une autre cohorte (52). Enfin, la recherche systématique d'anti-RNPC-3 (non réalisée en pratique clinique) sur la cohorte de Hopkins, retrouve une association significative qui reste à démontrer dans d'autres études (65).

3. Types de cancers associés à la sclérodermie

Les cancers les plus fréquemment associés à la sclérodermie sont le cancer du poumon (une proportion de 12 à 25% des cancers selon les séries) et le cancer du sein (de 13 à 42% des cancers). Alors que le sur-risque par rapport à la population générale est objectivé dans plusieurs cohortes pour le cancer du poumon (SIR de 4,2 à 5,9), il n'est pas

clairement établi pour le cancer du sein. En effet, avec 58 000 nouveaux cas en France en 2018, le cancer du sein, est le cancer le plus fréquent chez les femmes dans la population générale (un tiers des cancers chez les femmes, selon l'institut national du cancer INCA). Il est donc possible que nos cohortes manquent de puissance pour mettre en évidence un sur-risque significatif. Les hémopathies occupent également une place importante : des lymphomes, hodgkinien ou non, des leucémies, et des hémopathies myéloïdes sont décrites (66). Par la suite, différents types de cancers associés sont rapportés : prostate, gastro-intestinaux, thyroïde, urologique ou gynécologique (*Tableau 1*). Concernant les cancers cutanés, il est difficile de se fier aux études rétrospectives. En effet, il est possible qu'il existe un biais de description, notamment pour les cancers cutanés non mélanome traités en libéral et banalisé par les patients.

Il est intéressant de noter que dans l'étude de Igusa et al., parmi les patientes ayant une sclérodémie avec anticorps anti-ARN-PolIII, le phénotype diffus SSc était associé au cancer du sein ; tandis que le phénotype SSc limité était associé au cancer du poumon. Si elles étaient confirmées, ces données permettraient une stratification du risque de cancer par phénotype clinique et immunologique, et ainsi un dépistage ciblé dans cette population(58).

IV- Physiopathologie de l'association sclérodémie et cancer

Le lien exact qui unit sclérodémie et cancer est encore méconnu, car très complexe et bidirectionnel. Nous proposons différentes hypothèses, probablement intriquées les unes avec les autres (67–69). (Figure 3)

1. Epigénétique et facteurs environnementaux communs

Dans la sclérodémie, l'analyse du profil d'expression génique retrouve des modulations de gènes impliqués dans l'apoptose, la prolifération ou l'adhésion cellulaire, l'angiogénèse ou encore la production de matrice extra-cellulaire. Ces différents éléments sont tous également importants à la tumorigénèse (70). Ainsi, certaines de ces modulations sont communes à des pathologies néoplasiques (comme par exemple BCL2, MYC, MYD88). Dans cette même étude, il est retrouvé une activation des voies de signalisation et des

modulations épigénétiques, avec la présence significative de micro ARN, connus pour être également impliqués dans le développement tumoral.

On connaît également certains facteurs environnementaux communs, à risque de développement d'une sclérodémie ou d'une néoplasie. C'est le cas de la silice, dont l'association silicose et sclérodémie est connue sous le nom de syndrome d'Erasmus et compte beaucoup de cas dans la littérature (71). Certains facteurs professionnels auraient également un impact sur le développement du SSc comme le white spirit, les solvants chlorés, trichloroéthylène, les cétones et fumées de soudage) (72). Ces substances sont classées cancérigènes catégorie 2b ou 3 par le CIRC (Centre International de Recherche contre le Cancer).

2. La sclérodémie serait un terrain propice au développement du cancer

Dans un premier temps, étant donné que les principales données concernent les cancers survenus secondairement sur un terrain de sclérodémie, on peut imaginer que la sclérodémie (avec toutes les modifications immunologiques et tissulaires évoquées) et/ou les traitements utilisés pour sa prise en charge, feraient un terrain propice au développement d'un cancer.

En effet, l'activation du système immunitaire, l'inflammation chronique systémique et dans les différents organes atteints (notamment le poumon, le revêtement cutané, le système digestif) pourraient être responsables de modifications épigénétiques ou encore une modulation du microenvironnement tumoral qui participent ainsi à la progression tumorale(73). En effet, on remarque que certains médiateurs occupant une place importante dans la physiopathologie de la sclérodémie comme les macrophages M2, l'interleukine 4, l'interleukine 6, le TGFb, l'interleukine 10 sont également des acteurs du microenvironnement tumoral immunitaire, notamment dans la phase d'évasion (*figure 1 et 2*).

La fibrose et la vasculopathie peuvent également avoir un rôle par l'activation des fibroblastes et l'angiogénèse imparfaite qui sont responsables de dommages cellulaires et de modification du microenvironnement : production de facteur de croissance (VEGF, EGF) ou de TGFb.

Secondairement, la prise en charge des sclérodermies systémiques avec atteintes viscérales sévères peut requérir des traitements immunosuppresseurs, comme le cyclophosphamide qui est associé à un sur-risque de cancer de la vessie dose-dépendant (74,75) ou le mycophenolate mofetil qui peut favoriser des cancers cutanés (76).

Par ailleurs, un traitement par inhibiteur calcique, qui peut être utilisé dans le cadre du phénomène de raynaud, a été décrit comme potentiel facteur de risque de cancer du sein dans la population générale (77,78) : une étude cas-témoins (2000 cas de carcinomes lobulaires ou canaux et 880 témoins) retrouvaient un sur-risque de cancer du sein chez les patients utilisant depuis plus de 10 ans des inhibiteurs calciques (OR de 2,6).

3. La sclérodermie serait secondaire au processus tumoral

a) L'hypothèse paranéoplasique

Sur l'autre versant, on peut penser que la sclérodermie serait la conséquence de l'événement néoplasique. Ainsi elle pourrait être considérée comme un événement paranéoplasique. Plusieurs éléments peuvent corroborer cette hypothèse.

Avant tout, une condition préalable au phénomène paranéoplasique réside dans ce «regroupement temporel», à savoir un court intervalle entre le début du cancer et le début de la maladie auto-immune. La sclérodermie pourrait même se déclarer avant que le cancer ne soit cliniquement ou radiologiquement détectable, voir à la phase précancéreuse.

Il est ensuite rapporté une surexpression d'ARN polymérase III en immunohistochimie sur les tumeurs des patients atteints de sclérodermie (59). Joseph et al. sont allés plus loin, et ont découvert une mutation de l'ARN Polymérase III des cellules cancéreuses des patients sclérodermiques de profil immunologique anti-ARN Polymérase III (79). Dans la phase d'élimination par exemple, cela pourrait expliquer le développement des anticorps contre ces cibles. Ces anticorps reconnaîtraient à la fois l'ARN Polymérase III muté et non muté, et seraient responsables du développement du phénotype clinique.

Affirmer le caractère paranéoplasique sous-entend que les manifestations de la sclérodermie sont résolutive après le traitement du cancer. Quelques case reports vont dans ce sens, comme par exemple une sclérodermie à anticorps anti-Pmscl résolutive après

la résection du cancer du pancréas (80) ; ou encore une sclérodémie résolutive suite au traitement de la leucémie satellite par cladribine (81). Cependant, cela ne correspond pas à la majorité des cas.

Bien que l'interprétation des résultats immunologiques dans le cadre de cancer reste controversée, il est intéressant de rapporter quelques études.

Une étude cas-témoins de 54 patientes atteintes de cancer du sein, sans manifestation auto-immune associée, met en évidence après recherche systématique une positivité des anticorps anti-centromères chez 33% (contre 8% dans le group témoin) (82). Alors qu'on rappelle que ces anticorps ne sont pas associés à un sur-risque de cancer chez les patients sclérodermiques.

A l'inverse, alors que les anticorps anti-ARN Polymérase III dans la sclérodémie, et les Anti-TIF1gamma, ou anti-NXP2 dans la dermatomyosite, sont connus comme associés à un risque accru de cancers, ils ne sont pas retrouvés élevés chez des patientes suivies pour un cancer du sein sans maladie auto-immune (83).

Conceptuellement, l'hypothèse serait que la dysimmunité serait une preuve de l'action initiale anti-tumorale du système immunitaire dans la phase d'élimination. Les anticorps anti-centromères, qui peuvent être élevés chez les patients avec cancer sans sclérodémie, seraient ainsi la preuve de l'efficacité de cette lutte contre les cellules cancéreuses, alors que les anticorps anti-ARN polymérase III seraient moins efficaces face à la phase d'équilibre et d'évasion.

Toutes ces observations soutiennent l'hypothèse d'un événement primaire dans l'oncogenèse qui pourrait rendre un antigène immunogène et déclencher ensuite une réponse auto-immune contre les cellules tumorales. Cette réponse auto-immune spécifique contribuerait à la défense anti-tumorale, mais dans une certaine mesure, dans le cas d'un antigène partagé, elle pourrait se propager à des antigènes non mutés et être responsable de dommages des tissus sains en relation avec l'auto-immunité. Ainsi l'auto-immunité et les manifestations cliniques qui en découlent seraient le « prix à payer » pour la lutte anti-cancéreuse. Celle-ci étant plus ou moins efficace. Ce concept est discutable et s'inscrit dans un ensemble beaucoup plus complexe, avec d'autres facteurs à prendre en compte.

b) Possible effet secondaire des chimiothérapies/radiothérapie

En ce qui concerne les patients avec antécédent de cancer, chez qui surviennent plus tardivement une sclérodémie, cette dernière pourrait être un effet secondaire des thérapeutiques anti-cancérologiques. En effet, on sait que certaines chimiothérapies sont responsables de vasculopathie comme le syndrome de raynaud (84), ou encore de pathologie pulmonaire interstitielle (85), des atteintes cutanées sclérodémiformes à la gemcitabine (86), voire une sclérodémie avec atteinte viscérale avec le docetaxel (87). La bléomycine constitue même le modèle d'étude animal des fibroses pulmonaires (88). Aussi, il est possible que certaines chimiothérapies puissent être l'élément déclenchant sur un terrain génétique propice, ou la cause d'une aggravation chez les patients atteints de pré-sclérodémie ou de sclérodémie peu sévère (El-Hout et al. 2020).

La radiothérapie peut entraîner quant à elle une fibrose cutanée (89), ou aggraver des cas de sclérodémies (90).

c) Possible effet secondaire de l'immunothérapie

Nous avons déjà évoqué le rôle du système immunitaire dans la surveillance tumorale et des mécanismes d'échappement tumoral.

Certaines tumeurs peuvent exprimer programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1), qui en se liant à son récepteur « programmed-cell death 1 » (PD-1) à la surface des lymphocytes, entraînent un rétrocontrôle négatif et l'inactivation du lymphocyte T, ce qui permet la croissance tumorale à l'abri du système immunitaire. Cet axe PD-1/PD-L1 est devenu une cible thérapeutique majeure en oncologie, avec le développement d'anticorps anti PD-1 ou PD-L1, appelés inhibiteurs de checkpoint, qui restaurent la fonction immunitaire anti-tumorale.

Parallèlement à leur utilisation croissante, il est décrit des effets secondaires immuno-induits. Parmi eux, des rhumatismes inflammatoires mimant notamment des polyarthrites rhumatoïdes et des pseudo-polyarthrites sont rapportés (91,92). Bien plus rares, des cas de syndromes sclérodémiformes secondaires aux inhibiteurs de checkpoint ont été rapportés avec le pembrolizumab et le nivolumab (deux anti PD-1) (93,94).

Cela montre une fois de plus l'importance des liens et de l'équilibre complexe entre immunologie et cancérologie.

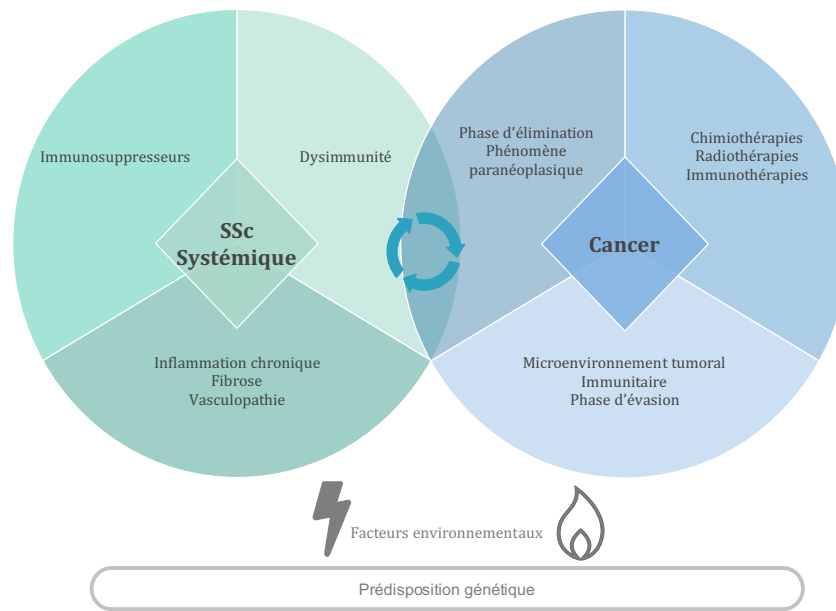


Figure 3 : Schéma des différentes hypothèses pouvant expliquer l'association Sclérodémie et Cancer.

V- Objectifs et Hypothèses

L'objectif de ce travail de thèse est d'identifier les facteurs prédictifs d'association entre la sclérodémie systémique et une pathologie néoplasique dans la cohorte du CHU de Bordeaux. Nous nous sommes intéressés notamment à la prévalence de cette association, les phénotypes cliniques et immunologiques de ces patients, ainsi que la relation temporelle entre les deux pathologies.

En effet, bien qu'il existe différentes études/cohortes sur le sujet, les données sont encore trop discordantes. Du fait qu'il s'agisse d'une pathologie rare, avec des profils très hétérogènes, il est difficile d'identifier des liens significatifs. C'est pour cela que multiplier les études et les données permettrait d'avancer dans la compréhension de cette association.

Tableau 1 : Revue des séries s'intéressant au risque de cancer chez les patients atteints de sclérodémie systémique et cancer.

Author	Year	Country	Ssc population	Comparator cancer general population	Ssc N	Ssc-K n(%)	SIR global	Type of cancer	Type of cancer (statistically significantly different)	Temporality	Predictive factors of cancer
Rosenthal	1995	Sweden	Inpatient registry	Swedish National Cancer Registry	917	88 (9,5)	1,5 (1.2-1.9)	Breast, Lung, Hematopoietic, Skin, liver	Lung, Skin, Liver	NA	NA
Hill	2003	Australia	South Australian scleroderma registry	South Australian	441	47 (10,6)	1,99 (1.46-2.65)	Lung, Breast, Prostate, Bladder, Hemato, GI	Lung	NA	NA
Chatterjee	2005	US	Michigan scleroderma registry (US)	Metro Detroit (SEER)	538	45 (8,4)	0,91 (0.66-1.22)	Lung, Breast, prostate, Uterus, liver, Hemato	Liver	NA	NA
Derk	2006	US	Jefferson Scleroderma Center (US)	SEER registry	769	77 (10,01)	1,55 (1.16-1.93)	Breast, ORL, Lung, GI, Hemato	Oesophageal, Oropharyngeal	NA	Older age at Ssc diagnosis, smoking, family history of cancer
Kang	2009	Korea	Kangnam St Mary's Hospital	Korean National Cancer Centre	112	9 (8)	4,2 (2.3-6.1)	Lung, GI	Lung, stomach, esophageal, liver	NA	Sexe (M)
Olesen	2010	Danemark	Danish National Registry of Patients	Danish Cancer Registry	2040	222 (10,8)	1,5 (1.3-1.7)	Lung, Hemato, Breast	Lung, Hemato		Sexe (M)
Shah AA	2010	US	US, Johns Hopkins Scleroderma Center		2367	210 (8,8) 23 analysed	NA	Breast, Lung, Hemato	NA	Cancer diagnosed +/- 2 years SSc : anti-ARN Pol 3	NA
Airo P	2011	Italy	Italian cohort		360	39 (10,8)	NA	Lymphome, Breast, Oesophageal	NA	Cancer diagnosed +/- 1 year SSc : anti-ARN Pol 3	Anti ARNPOL3
Nikpour	2011	Australy	Australian cohort		451	64 (14,2)	NA	Solid cancer, Hémato, skin	NA	Interval Ssc-K (ARNPOL3) : 4,1±3,1 Intervalle Ssc-K (Others) : 11,7±9,1	Older age at Ssc diagnosis, AntiARNPOL3
Siau	2011	England	South West England (Bristol region, UK)	South West Cancer Intelligence Registry	68	15 (22)	3,5 (1.77-5.20)	Breast, Hemato, Skin	Hemato	NA	Age, Smoking history
Kuo	2012	Taiwan	Registry of the Taiwan National Health Insurance	National Health Insurance dataset	2076	83 (3,9)	1,3 (1.31-2.01)	Lung, ORL, Breast, GI, Hemato	Lung, ORL, hematologic	NA	NA
Hashimoto	2012	Japan	Kitasato University Hospital scleroderma cohort (Japan)	Research Population-based Cancer Registration	405	27 (6,7)	1,24 (0.77-1.71)	Lung, Breast, Gastric, Lymphome, Colon	Lung	NA	ILD for lung cancer ; Heart involvement for breast cancer
Onishi	2013	/	Meta-analyse (6)		6641	/	1,4 (1.18-1.68)	Lung, breast, prostate, bladder, hemato, GI, skin	Lung, liver, hematologic, bladder, non-melanoma skin	NA	Sexe (M), Tabagism for lung cancer
Bonifazi	2013	/	Meta-analyse (10)		/	/	1,75 (1.41-2.18)	Lung, Hemato, Breast	Lung, Hemato	NA	ILD for lung cancer
Zhang	2013	/	Meta-analyse (7)		7183	/	NA	Lung, Hematologic, Breast	Lung, Hematologic	NA	NA
Colaci	2013	Italy	Universitybased Rheumatologic Center	same geographic area (Emilia-Romagna)	318	16 (5%) Lung cancer	NA	Lung	Lung	NA	Sexe (M) ; Age of Ssc diagnosis lower ; longer disease duration ; Anti Scl70 ; ILD
Colaci	2014	Italy	Universitybased Rheumatologic Center	Same geographic area (Emilia-Romagna)	318	12 (3,8) Breast K	Breast K 2,1 (1,13-3,9)	Breast	Breast	NA	NA
Pia monzadeh	2014	England	University College London (UCL)		2177	154 (7,1)	NA	Beast, Lung, Hemato, Gynecologic	NA	Cancer diagnosed +/- 3 years SSc : ARN Pol 3 (55%)	Anti ARNPOL3
Shah AA	2015	US	Cohort Johns Hopkins Scleroderma Center		1044	168 (16,1)	NA	NA	NA	Cancer-ssc interval shortens with increasing age	Older age at Ssc diagnosis, HTAP, RP, Anti ARN Pol 3
Saigusa	2015	Japan	Cohort Department dermatology, university Tokyo graduate school		214	17 (7,9)	NA	Breast, Lung, GI	NA	Cancer diagnosed +/- 1 year SSc with anti-ARNPOL3	Anti ARN Pol 3
M Boonstra	2017	Pays Bas	Cohort Leiden University Medical Center (LUMC)		305	46 (15)	NA	NA	NA	NA	Older Age; dSsc ; HAP ; longer disease duration (RP)
Bernal-Bello	2017	Spain	Vall d'Hebron Hospital (Barcelona, Spain)		432	53(12,2).	NA	Breasts, Lung, Hemato, skin, thyroid, GI	NA	35,8% cancer diagnosed +/- 3 years Ssc	Anti Pm-Scl
Takeru Igusa	2018	US	Cohort Johns Hopkins Scleroderma Center	Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) registry	2383	205 (9)	1,12 (0,88-1,39)	Breast, Lung, Hemato, Melanome, prostate	Breast, Lung	Cancer diagnosed +/- 3 years SSc : anti ARN POL3, and AntiCTP neg	Anti ARN Pol3 (2,05, (1,44-2,84))
Morrisroe	2019	Australy	Australian Scleroderma Cohort Study (ASCS)	Australian population	1727	245 (14,2)	2,15 (1,84-2,49)	Breast, lung, Hematology, Melanoma	Breast, Lung	Cancer diagnosed +/- 5 years SSc : anti ARN POL 3 (2,9)	Anti ARN POL 3-CCB (breast, Melanoma) ; ILD (lung)
Watad	2019	Israel	Chronic diseases registry of the Clalit-Health-Services		2441	561 (23.1)	1,9 (1,62-2,24)	Breast, Lung, GI, Gynecology	Lung, Hematology, Stomach	NA	ARN POL3; Anti-Scl70 (after Ssc). AAN good prognosis
Partouche	2020	France	Cohort Montpellier		358	55 (15,3)	NA	Breast, Lung, GI, Skin	NA	36% cancer diagnosed +/- 5 years SSc : Breast K, antiCT neg	

Clinical and immunological features associated with cancer-associated systemic sclerosis: a monocentric retrospective study.

Authors: Lopez Lea¹, Barnetche Thomas¹, Dr Emilie Shipley³, Pr Jean-Luc Pellegrin¹, Pr Schaeverbeke Thierry¹, Pr Richez Christophe^{1,2}, Dr Kostine Marie*¹, Pr Truchetet Marie-Elise*^{1,2}.

¹Department of Rheumatology, National Reference Center for Systemic Autoimmune Rare Diseases, Hopital Pellegrin, place Amélie Raba-Léon, 33 000 Bordeaux, France.

²Univ. Bordeaux, CNRS, Immunoconcept, UMR 5164, 146 rue Léo Saignat, 33 076 Bordeaux, France.

³Department of Rheumatology, Hopital Dax, Boulevard Yves du Manoir, 40100 Dax

* These authors equally contributed to the manuscript.

Corresponding author: Marie-Elise Truchetet, marie-elise.truchetet@chu-bordeaux.fr,
University Hospital of Bordeaux,
Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux cedex,
Tel: 0556795483

Conflict of interest

The authors have declared that they have no conflict of interest.

Word count: Max 5000

Number of figures: 4

Number of tables: 4

Supplementary data: 4

References: 53

ABSTRACT

Clinical and immunological features associated with cancer-associated systemic sclerosis: a monocentric retrospective study.

Objective: Several studies have reported an increased incidence of cancer in patients with systemic sclerosis (SSc). While the identification of RNA polymerase III antibody (anti- RNA POL 3) as a predictive factor has been confirmed, the identification of others risk factors is still unclear. We aim to assess clinical and immunological predictive factors of association with SSc and cancer.

Method: Using a local retrospective cohort study, we compared SSc patients with and without associated malignancy. In a second step, a subgroup analysis was carried out depending on the time of cancer onset, and on the type of cancer.

Results: Of 464 scleroderma patients, 74 (15,9%) had cancer. Among them, breast (n=26) and lung cancer (n=13) were the most frequent. In 23 patients (31%) the diagnosis of both scleroderma and malignancy was made in less than 3 years apart. In multivariate analysis, RNA polymerase III and SSA antibodies were significantly associated with an increased overall risk of cancer with an odds ratio (OR) of 4.12 (95% IC [1.59-10.7]; p=0.004) and 2.43 (95% IC [1.09-5.39]; p=0.029), respectively. Age at diagnosis of scleroderma is also independent factor of over-risk in association with malignancy. In subgroup analysis, the presence of interstitial lung disease or anti-topoisomerase was found predictive of lung cancer or cancer occurring more than three years after SSc

Conclusion: In addition to confirming the value of anti-RNA POL 3 in the combination of SSc and cancer, our study highlights other important factors for clinical practice. In particular, the weight of anti-SSA antibodies and specific organ damage are also to be taken into account in the estimation of the cancer risk for an SSc patient.

Key Words:

Systemic sclerosis; cancer; malignancy; autoantibody

Introduction:

Previous investigations have demonstrated an increase cancer risk in patients with systemic sclerosis (SSc) compared to the general population [1–12]. The presence of RNA polymerase 3 antibody (anti-RNA POL 3) has been identified as a risk factor for the association with cancer in several studies. Then, authors have highlighted a close temporal relationship between the onset of cancer and the onset of the autoimmune disease, especially in patients with this immunological profile [12–18]. Thus, in the quest to understand the link between SSc and cancer, attention has been focused on anti-RNA POL 3. Joseph and al. demonstrated that in some cases, these patients have genetic alterations at the gene that encodes for RNA polymerase 3 in their cancers, with both mutation-specific and cross reactive immune responses seen [19]. These observations suggest that SSc could be a paraneoplastic event to cancer. This becomes one of the pathophysiological hypotheses of the association between SSc and cancer. Other pathophysiological mechanisms have been postulated linking these two pathologies. First, a common genetic predisposition for malignancy and autoimmunity, or common environmental triggers such as silica, may occur [20]. Second, SSc can be the groundwork for cancer: chronic inflammatory damage and fibrosis on affected organs could lead to their malignant transformation[21]. Moreover, cytotoxic drugs commonly used in SSc such as cyclophosphamide or mycophenolate may modulate the incidence of certain tumors [22–24]. Inversely, cytotoxic anti-cancer therapies have been associated with the development of Raynaud phenomenon, digital ischemia, fibrosis, interstitial lung disease or SSc with visceral involvement [25–28].

Thus, links between SSc and cancer are complex and are probably intricated with each other [13,29,30]. Cancer is a major cause of mortality in SSc, resulting in about 13% of all deaths [31,32]. It is of great interest to identify demographic or phenotypic characteristics of SSc that would be associated with an increased risk of cancer. Indeed, these features could contribute to risk stratification to identify patients who would benefit from selective cancer screening.

Except for anti-RNA pol 3, the identification of other predictive factors remains unclear and sometimes seems contradictory [29]. In this regard, difficulties in analyzing the possible links between SSc and cancer may be due to a number of reasons such as limited amount of patients included, variability of the follow-up time, different study designs and heterogeneity of SSc in their clinical presentation, their immunological profile, and their prognosis. Consequently, heterogeneity in cohorts and missing information may complicate

the identification of significant associations. For those reasons, we carried out a retrospective study on a local cohort in order to evaluate prevalence and predictive factors of association between SSc and cancer.

Methods:

Population

The study was conducted on all patients with a diagnosis of SSc followed at Bordeaux University Hospital Center from a pre-existing local SSc database.

SSc onset was defined by skin sclerosis or first SSc-related internal organ manifestations other than Raynaud's phenomenon (RP). All of our patients met the classification criteria of LeRoy as having limited cutaneous SSc (lcSSc) or diffuse cutaneous SSc (dcSSc) [33], and the 2013 ACR/EULAR classification criteria [34] : at least 3 of 5 CREST (calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, telangiectasia) syndrome criteria, or having definite Raynaud's, abnormal nailfold capillaries and a SSc-specific autoantibody.

Overlap syndromes and Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) were identified and included if they presented an SSc clinical phenotype (according to 2013 ACR/EULAR criteria).

All patients were followed up to 2019 or death. In case of lost to follow-up, general physician was contacted to collect data up to the assessment date.

We excluded: i) patients who had only isolated RP, ii) the MCTD with other than SSc phenotype, Undifferentiated Connective Tissue Diseases (UCTD) or the other rheumatic disease; iii) patients with only one visit to the center.

Outcome data

Clinical characteristics

Patient demographics and key SSc characteristics were collected through the review of medical records.

Notably disease duration from the onset of both first non-RP and first RP symptoms, the modified Rodnan skin score, presence of digital ulcerations, telangiectasia, and joint pain were included.

Major organ involvement was defined using the following organ end point criteria: (1) lung involvement is characterized by interstitial lung disease (ILD) on high-resolution computerized tomography (CT scan), and defined as non-specific interstitial lung disease (PINS) or fibrosis (UIP); (2) pulmonary arterial hypertension (HAP) confirmed by right

heart catheterization with mean pulmonary arterial pressure over than 25 mmHg (PAPm> 25mmHg); (3) for the renal system, documented SSc renal crisis as defined by microangiopathic hemolytic anemia and accelerated hypertension, new-onset hypertension with systolic blood pressure >180 mm Hg or diastolic blood pressure >110 mm Hg, definitive results of a renal biopsy, or progression of chronic renal disease as defined by a 50% increase from baseline in the serum creatinine level; (4) for the gastrointestinal (GI) system, upper GI involvement if patients had gastroesophageal reflux (RGO) or esophageal dilatation on CT scan, and lower GI involvement if they had incontinence, intestinal pseudo obstruction, absorption disorders; (5) for skeletal muscle, objective muscle weakness (score ≤ 4 on a 5-point Likert scale) and an elevated total creatine kinase level (≥ 4 -fold the upper limit of normal) or a myogenic syndrome on an electromyogram, or an objectified damage on a neuro-muscular biopsy.

Treatment

Regarding immunosuppressive therapy, the use of corticosteroids (CS), cyclophosphamide (CYC), mycophenolic acid (MPA), azathioprine (AZA), methotrexate (MTX), hydroxychloroquine, tumour necrosis factor alpha inhibitors (TNF α -i), rituximab (RTX), anti-IL6-tocilizumab (TCZ) and immunoglobulins was recorded. Among non cytotoxic treatment, we determined the administration of the following drugs: calcium channel blockers (CCB), proton-pump inhibitors (PPI), endothelin receptor antagonists (ERAs), phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE5i) and prostaglandin analogues (PGAs).

Biologic

Immunological biological tests and antibody screening were those performed in clinical practice. Therefore, not all antibodies were systematically screened for all patients. Autoantibody categories were classified as followed: anti-centromere (ACA), anti-topoisomerase-1 (ATA), anti-RNA polymerase 3 (anti-RNA POL 3), anti-CTP negative (negativity of the 3 specific antibodies), double positivity, anti-RNP, anti-SSA or other. When available, we collected the biological profile at the moment of diagnosis of SSc: C-reactive protein (CRP), lymphocytes.

Cancer

The diagnosis of cancer was based on the patient's medical records. Electronic medical records were comprehensively reviewed to ensure that all cancer cases were captured during follow up. Based on the delay between cancer and SSc diagnoses, three groups were

identified: (1) patients with a history of cancer at least three years prior to the SSc (SSc-K before); (2) patients with a concomitant diagnosis of cancer during the three years around the SSc diagnosis (SSc-K synchrony); and (3) those with a diagnosis of cancer in a SSc diagnosed for at least three years (SSc-K after).

Type of cancers and their therapeutic management were collected.

Statistical analyses

Patient characteristics and clinical outcomes were exposed using mean (standard deviation) or median (range) for continuous variables and frequency (proportion) for categorical variables. Descriptive statistics were used to analyze clinical parameters and outcomes data, and comparative analyses using STATA software to seek for correlations. A value of $p < 0,05$ was considered statistically significant. Variables that reached statistical significance in the univariate analysis were entered into a logistic regression analysis with both forward and backward stepwise selection procedure in order to identify independent risk factors for cancer.

Ethic

Approval for this study was obtained from the Bordeaux University Research Ethics Services Committee, and all individuals consented to use of their clinical and laboratory data for the purposes of research.

Results

Demographics and SSc characteristics

464 patients were included in this study, of whom 73.5% were female. The population characteristics reflect the usual characteristics of systemic sclerosis. The mean age at SSc onset was 51.9 ± 15.3 years with a mean follow-up period of 9.5 years (± 7.8). 69% of patients had limited scleroderma (lcSSc), and 31% had diffuse systemic sclerosis (dcSSc). Among them, 73 patients (15.7%) presented with an overlap syndrome and 19 patients (4%) with MCTD, both with a predominant clinical SSc phenotype.

220 patients (47.6%) were tested positive for ACA; 95 (20.5%) for ATA; 79 (17.1%) for Anti SSA; 20 (4.3%) for Anti-RNP. Anti-RNA Pol 3 status was known for 297 patients: 28 (9.43%) were positive. 94 patients (22.1%) were CTP-negative.

Additional SSc characteristics of this population are detailed in the **supplementary Table 1**.

1- Demographic, clinical, and immunological characteristics

The main clinical and serological features of SSc patients with and without cancer are shown in **Table 1**.

Among 464 patients, 74 (15.9%) were diagnosed with cancer. There was the same proportion of women in each group: 70 and 74%. Age at diagnosis of SSc is significantly higher in patients with cancer-associated SSc: 57 years \pm 13.8 against 51 \pm 15.4 years ($p=0.0017$).

We observed that 38 patients (9%) had died in the SSc-No Malignancy group, against 27 (36%) in SSc affected by cancer ($p=0.00001$). Ten patients died in palliative care related to their neoplastic pathology; this represents 15% of SSc in general, and 37% of SSc associated with cancer. Of note, follow-up duration since SSc diagnosis was comparable in the two groups (mean 9.3 years (\pm 7.9) in SSc-No malignancy patients and 10.7 years (\pm 7.3 years) in SSc-K patients).

The proportion of limited and diffuse SSc was similar in both groups. There was more GI damage (85% vs. 78%) and PINS (44.5% vs 35%) in the SSc patients with malignancy ($p=0.018$ and $p=0.046$ respectively). Other clinical features assessed (including RP, Rodnan score, calcinosis, HAP, or renal crisis) showed no significant differences.

Concerning serology, anti-RNA POL 3 and anti-SSA were detected more frequently in patients with cancer (20.9% vs. 7.5% and 36.9% vs. 13.4%, $p=0.0001$ and $p=0.01$ respectively), pointing out an increased risk for malignancy when these antibodies are positive.

Of the patients with Anti-SSA antibodies (79 in total), 21 were isolated SSA (26.5%), 53 (67%) were associated with all three specific antibodies (34 ACA, 16 ATA, 3 RNA Pol 3) and 5 were associated with anti-RNP. Details of anti-SSA isolated patients can be found in **supplementary data 2**. Of 21 patients with isolated anti-SSA, 7 had lcSSc, 4 overlap syndrome (rheumatoid arthritis (RA), Scleroderma, and two myositis) and 15 had ILD. The diagnosis of SSc was based on clinical presentation and capillaroscopy.

In the SSc-Malignancy group, 27 patients had anti-SSA: including 13 with ACA, 5 with ATA, 2 with anti-RNA POL 3 and anti-RNP, 1 with antiJO1, and 5 isolated (**supplementary data 3**). Although differences did not reach statistical significance, patients with neoplasia showed a tendency to a lower prevalence of anti-CTP negative antibodies (14.7% vs 23.5%) and

higher frequencies of ATA (25.7% vs. 19.4%) compared to patients without cancer. The distribution of immunological profiles in the different groups is illustrated in the **Figure 1**.

Biologically, at the SSc diagnosis, lymphopenia was deeper in cancer-associated scleroderma: $1.4 \text{ G/L} \pm 0.78$ compared to $1.77 \text{ G/L} \pm 0.71$ in non-cancer-associated scleroderma ($p=0.0031$) (**Figure 2**). There was no significant difference concerning CRP.

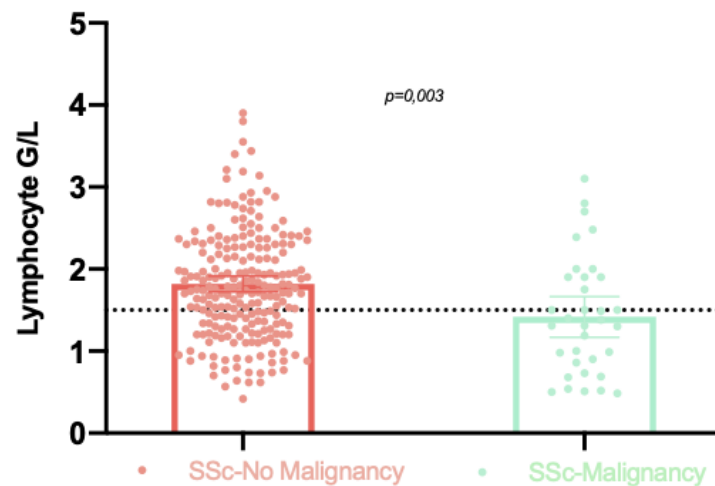


Figure 2: Lymphocyte levels at diagnosis of SSc in the SSc-No malignancy and SSc-Malignancy groups.

	SSc - No malignancy n=390	SSc - Malignancy n=74	P
General			
Gender Female N (%)	289 (74)	52 (70)	ns
Age Study Mean (SD)	61 (15,1)	69 (12,5)	0,00
Death N (%)	38 (9)	27 (36)	0,00
IMC Mean (SD)	24,39 (5,43)	23,61 (4,31)	ns
Tabac N (%)	179 (46)	30 (40,5)	ns
Silice exposition N (%)	39 (10)	12 (16,2)	ns
Years since diag Ssc Mean (SD)	9,34 (7,9)	10,72 (7,3)	ns
Years since RP Mean (SD)	14,22 (12,22)	15,57 (9,7)	ns
Age diag Ssc Mean (SD)	51 (15,4)	57 (13,86)	0,0017
Interval Ssc onset - K onset	/	3,75 (10,6)	/
Years Mean (SD)			
Type SSc N (%)			
lcSsc	220 (56,4)	36 (48,6)	
dcSsc	92 (23,5)	24 (32,4)	ns
MCTD Sharp	15 (3,8)	4 (5,4)	
Overlap	63 (16,1)	10 (13,3)	
Type SSc 2 N (%)			
lcSsc	277 (71)	47 (63,6)	ns
dcSsc	112 (29)	27 (36,4)	
Clinical N (%)			
Rodnan Sc Mean (SD)	8,25 (9,3)	8,72 (8,32)	ns
Telangiectasia	215 (55)	47 (63)	ns
Calcinosis	75 (19)	17 (23)	ns
Ulceration	177 (45)	37 (50)	ns
Higher GI	281 (78)	63 (85)	0,018
Lower GI	77 (19)	19 (25)	ns
Visceral	145 (37)	35 (47)	ns
ILD	133 (34)	33 (44,5)	ns
PINS	127 (35)	33 (44,5)	0,046
UIP	69 (17)	16 (21)	ns
HAP	26 (6,6)	4 (5,4)	ns
Renal crisis	14 (35)	2 (2,7)	ns
Immunology N (%)			
ACA	188 /390 (48,2)	32 /74 (43,2)	ns
ATA	76 /390 (19,4)	19 /74 (25,7)	ns
RNA Pol 3	19 / 254 (7,5)	9 /43 (20,9)	0,01
CTP neg	84 / 356 (23,5)	10 /68 (14,7)	ns
Double positivity	11 /390 (2,8)	2 /74 (2,7)	ns
RNP	16 /390 (4,1)	4 /74 (5,4)	ns
SSA	52 / 388 (13,4)	27 / 73 (36,9)	0,00
Others	49	13	ns
Biology Diagnosis			
CRP Mean (SD)	/224 5,5 (8,1)	/35 4,9 (4,8)	ns
Lymphocytes Mean (SD)	/223 1,77 (0,71)	/35 1,4 (0,78)	0,0031
Gammaglobulin Mean (SD)	/215 11,4 (3,08)	/33 11,57 (4,2)	ns
Treatment N (%)			
HCO	102 (26)	22 (29)	ns
MTX	134 (34)	18 (24)	ns
IS	108 (27)	21 (28)	ns
AZA	20 (5,1)	6 (8,1)	ns
MPA	45 (11,5)	11 (15)	ns
CYC	44 (11,2)	12 (16)	ns
RTX	38 (9,7)	8 (11)	ns
TCZ	29 (7,4)	0 (0)	0,005
Anti-TNF	10 (2,5)	2 (2,7)	ns
PPI	289 (74)	58 (78)	ns
CCB	262 (67)	41 (55)	ns
ERA	113 (29)	20 (2,7)	ns
PDE5i	43 (11)	6 (8,1)	ns
PGA	95 (24)	15 (20)	ns

*p results from logistic regression analysis with forward stepwise selection procedure are shown.

SSc, Systemic sclerosis; RP, Raynaud's phenomenon, SCR, scleroderma renal crisis; ILD, interstitial lung disease; HAP pulmonary hypertension; ACA, anti-centromere antibodies;
ATA, anti-topoisomerase I (scl70) antibodies; RNP, anti-(U1) ribonucleoprotein antibodies; RNA pol-III, anti-RNA polymerase III antibodies;

CS, corticosteroids; CYC, cyclophosphamide; MPA, mycophenolic acid; AZA, azathioprine; MTX, methotrexate; CI, calcineurin inhibitors; HCO, Hydroxychloroquine TNF α -i, tumor necrosis factor alpha inhibitors; CCB, calcium channel blockers; PPI, proton-pump inhibitors; ERAs, endothelin receptor antagonists; PDE5i, phosphodiesterase-5 inhibitors; PGAS, prostaglandin analogues.

Table 1: Comparison of characteristics of SSc patients with and without cancer.

2- Multivariate analysis

Considering all significant differences among features related to cancer risk found in univariate analysis, a logistic regression with both forward and backward stepwise selection procedures was performed (**Table 2**). The risk of malignancy was independently associated with the presence of anti-RNA POL 3 with OR=4.12 (95% IC [1.59-10.7]; p=0.004) and of anti-SSA with an OR=2.43 (95% IC [1.09-5.39]; p=0.029).

Age at diagnosis of SSc is also independent but moderate risk factor of association with malignancy with odds ratio of 1.04 (95% IC [1.01-1.07]; p=0.003).

In multivariate analysis, association between PINS, upper GI involvement and cancer over-risk was not found.

	OR	SE	p	IC [95 (%)]
Gender	0,87	0,353	0,74	[0,39-1,93]
Age diag Ssc	1,04	0,015	0,003	[1,01-1,07]
Years since diag Ssc	1,06	0,291	0,028	[1,01-1,12]
PINS	1,34	0,491	0,412	[0,66-2,75]
Higher GI	2,25	1,185	0,121	[0,80-6,31]
RNA Pol 3	4,12	2,002	0,004	[1,59-10,7]
SSA	2,43	0,988	0,029	[1,09-5,39]

OR: Odds ratio ; SE: Standard error ; IC: Interval confidence

Table 2: Multivariate analysis: independent risk factors for cancer in systemic sclerosis patients by logistic regression modeling.

Analyses by time of cancer onset

The mean duration between the diagnosis of SSc and malignancy onset was 3.5 ± 10.5 years.

A detailed representation of the distribution of cancer-SSc intervals is shown in **Figure 3**.

A subgroup analysis was conducted based on the time of cancer onset from the diagnosis of systemic sclerosis (**Table 3**).

SSc- K Before

11 patients had a cancer history more than 3 years before the diagnosis of scleroderma (SSc-K before). In this group, we were interested in cancer treatment. Data were available for 10 out of 11 patients. 5 patients (50%) had been treated with radio-chemotherapy, four for breast cancer and one for lung cancer.

SSc- K Synchrony

In 23 of the 74 patients with cancer (31%), the diagnosis of tumor was made less than 3 years before or after establishing the diagnosis of SSc (SSc-K synchrony group). No clinical differences were observed comparing these cases versus all other patients without malignancy, except for an older age at diagnosis of SSc in the malignancy group: 57.6 years old (± 14) and 51 (± 15.4) respectively ($p=0.03$). Biologically, we noticed that lymphocyte count at SSc diagnosis was lower in patients with cancer synchrony: 1.35 (± 0.98) versus 1.77 (± 0.71) in patients without cancer ($p=0.01$).

SSc- K After

40 patients of the 74 (54%) had cancers diagnosed more than three years after SSc (with a mean of 10 years). When compared to patients with SSc without malignancy, there was no age difference at the diagnosis of SSc, but patients were older at the time of the study. There was no difference by type of SSc lcSSc or dcSSc. However, more ulcerations were found in the SSc-K After group: 65% vs. 45% ($p=0.0019$); more higher GI damage: 92% vs. 78% ($p=0.005$); and more ILD: 50% vs. 34% ($p=0.045$). More precisely concerning ILD, the significant difference concerned PINS ($p=0.027$) with 50% of patients affected in the SSc-K after group versus 32% in the SSc-No Malignancy group. However, this difference was not found for fibrosing disorders.

As in the general analysis, in SSc patients with cancer diagnosed more than 3 years after SSc, there was a higher proportion of anti-RNA POL 3 patients with 26% versus 7.4% in the SSc without cancer group ($p=0.031$) and Anti-SSA patients with 42.4% versus 13% ($p=0.0001$). In this group, the presence of ATA was also associated with an over-risk of cancer: 26% vs. 19% ($p=0.017$). Inversely, the anti-CTP negative patients were more represented in the SSc-No Malignancy group (8% in SSc-K After and 21% in SSc-No malignancy patients, $p=0.031$). The distribution of immunological profiles in the different groups is illustrated in the **Figure 1**.

The comparisons of the different treatments can be seen in the **supplementary Table 4**.

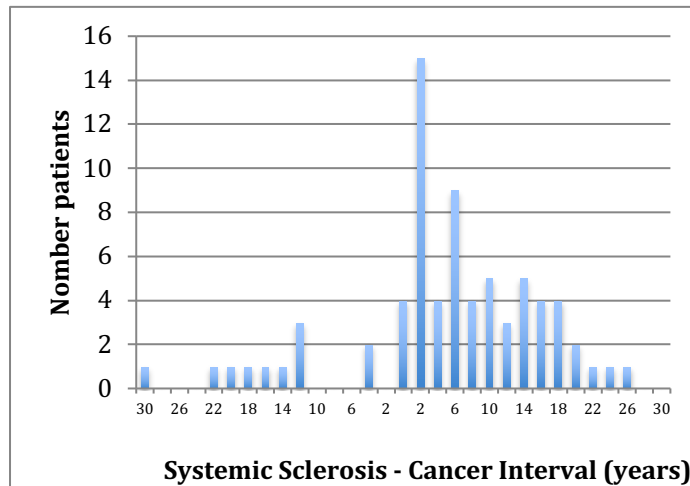


Figure 3: Distribution of the interval between the diagnosis of scleroderma and the onset of cancer (years).

	Ssc-K Before (<3years) n=11	p	Ssc-K Synchron (+/-3 years) n=23	p	Ssc-K After (>3years) n=40	p
General						
Gender Female N (%)	10 (91)	ns	15 (65)	ns	27 (67,5)	ns
Age Study Mean (SD)	69 (12,5) (43-86)	ns	66,4 (10,4)	ns	70,6 (13,5)	0,000
Death N (%)	2 (18)	ns	7 (30)	0,006	18 (45)	0,000
Tabac N (%)	6 (54)	ns	7 (30)	ns	17 (42,5)	ns
Silice exposition N (%)	0 (0)	ns	3 (13)	ns	9 (22)	0,017
Years since diag Ssc Mean (SD)	3 (2,4)	0,0011	7,9 (6,7)	ns	14,5 (6)	0,000
Years since RP Mean (SD)	12,6 (8,2)	ns	11,5 (10,6)	ns	18,65 (8,68)	0,003
Age diag Ssc Mean (SD)	65,27 (11,82)	0,0022	57,65 (14,03)	0,03	54,45 (13,66)	ns
Type SSc N (%)						
lcSsc	9 (81,8)		9 (39)		18 (45)	
dcSsc	0 (0)	0,013	9 (39)	ns	15 (37,5)	ns
MCTD Sharp	2 (18)		2 (8,6)		0 (0)	ns
Overlap	0 (0)		3 (13)		7 (17,5)	
Type SSc 2 N (%)						
lcSsc	10 (91)	ns	14 (60)	ns	23 (57,5)	ns
dcSsc	1 (9)		9 (39)		17 (42,5)	
Clinical N(%)						
Rodnan Sc Mean (SD)	5 (2,86)	ns	10,6 (9,06)	ns	8,6 (8,7)	ns
Telangiectasia	7 (63,6)	ns	14 (61)	ns	25 (65)	ns
Calcinosis	2 (18)	ns	3 (13)	ns	12 (30)	ns
Ulceration	2 (18)	ns	9 (39)	ns	26 (65)	0,019
Higher GI	7 (63,6)	ns	19 (82)	ns	37 (92)	0,005
Lower GI	1 (9)	ns	10 (43)	0,015	8 (20)	ns
Visceral	5 (45,5)	ns	9 (39)	ns	21 (52)	ns
ILD	5 (45,5)	ns	8 (35)	ns	20 (50)	0,045
PINS	5 (45,5)	ns	8 (34)	ns	20 (50)	0,027
UIP	1 (9)	ns	5 (21)	ns	10 (25)	ns
HAP	0 (0)	ns	1 (4,3)	ns	3 (7,5)	ns
Renal Crisis	0 (0)	ns	1 (4,3)	ns	1 (2,5)	ns
Immunology N (%)						
ACA	8/11 (73)	ns	7/23 (30)	ns	17/40 (42,5)	ns
ATA	0/11 (0)	ns	5/23 (22)	ns	14/40 (35)	0,023
RNA Pol 3	1/7 (14)	ns	3/17 (17)	ns	5/19 (26)	0,017
CTP neg	2/11 (18)	ns	5/20 (25)	ns	3/37 (8)	0,031
Double positivity	0/11 (0)	ns	0/23 (0)	ns	2/40 (5)	ns
RNP	2/11 (18)	ns	2/23 (8,7)	ns	0/40 (0)	ns
SSA	4/11 (36)	ns	6/23 (26)	ns	17/40 (42,5)	0,000
Others	3 (27)	ns	3 (13)	ns	7 (17,5)	ns
Biology Diagnosis						
CRP Mean (SD)	/9 2,6 (2,3)	ns	/15 5,9 (10,27)	ns	/11 5,5 (6,3)	ns
Lymphocytes Mean (SD)	/9 1,62 (0,75)	ns	/15 1,35 (0,98)	0,01	/11 1,36 (0,45)	ns

SSc, Systemic sclerosis; RP, Raynaud's phenomenon, SCR, scleroderma renal crisis; ILD, interstitial lung disease; HAP pulmonary hypertension; ACA, anti-centromere antibodies; ATA, anti-topoisomerase I (scl70) antibodies; RNP, anti-(U1) ribonucleoprotein antibodies; RNA pol-III, anti-RNA polymerase III antibodies.

Table 3: Comparison of clinical characteristics of different groups of cancer-associated scleroderma as a function of the time to cancer onset (with the SSc-No Malignancy group).

Analyses by type of cancer

A total of 90 tumors were identified and distributed as follows (**Figure 4**): breast (33%), lung (14%), gastro-intestinal (10%), urology (8.8%), skin (8.8%), gynecology (6.6%), hematologic (6.6%), prostate (5.5%), oropharyngeal (2.2%), thyroids (2.2%), bone (1.1%). More than one tumor was found in 11 patients which details are available in the **supplementary Table 5**. These proportions are comparable to those of the general population in France according to the National Cancer Institute data (InCA), except for the low prevalence of prostate cancer (**Figure 4**).

Since breast cancer and lung cancer were the most represented, a subgroup analysis was carried out by comparing the systemic sclerosis associated with these two types of cancers to SSc without malignancy (**Table 4**).

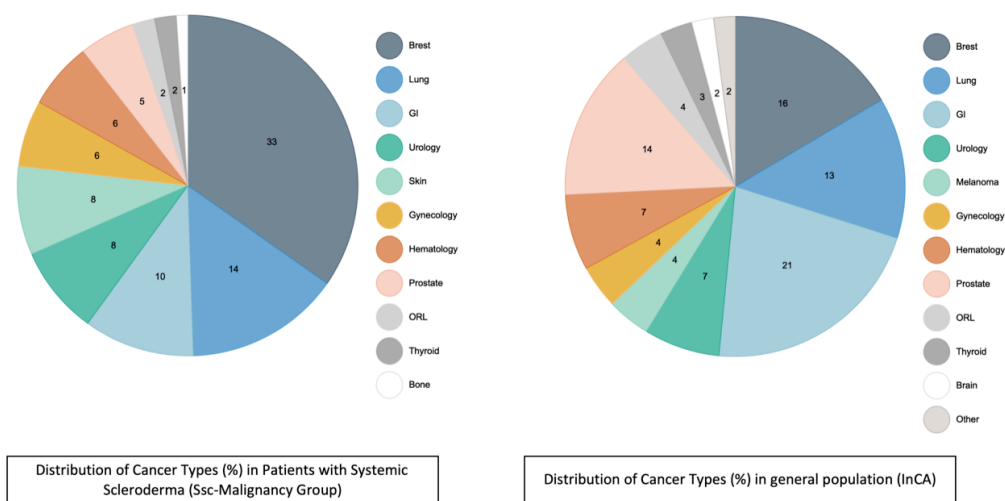


Figure 4: Distribution of Cancer Types (%) in Patients with Systemic Sclerosis (SSc-Malignancy Group) and in the general population.

SSc and lung cancer

Of the 74 patients with SSc associated cancers, 13 were lung cancers. The age at diagnosis of SSc was similar in both groups, but SSc associated with lung cancer had longer disease duration: mean of 14.5 years (7.9) versus 9.34 (7.9) ($p=0,0218$). There was no significant difference in smoking or silica exposure.

Interestingly, there was a higher and significant proportion of diffuse SSc in this subgroup compared to SSc-No malignancy (77% versus 29%; $p=0.001$). Furthermore, a higher

proportion of ILD was observed in patients experiencing lung cancer, and more specifically PINS (69% versus 34%; $p=0.001$).

Concerning the immunological profile, we found an increased proportion of anti-topoisomerase (ATA): 61% versus 19.4% ($p=0.001$).

SSc and breast cancer

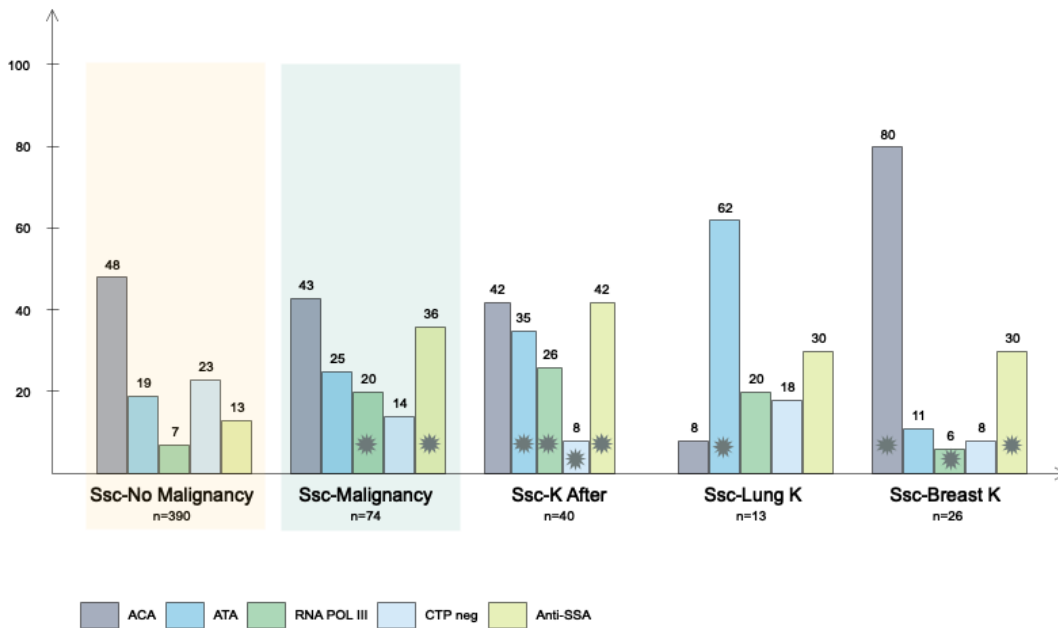
In this group (26 patients), the age at diagnosis of SSc was higher: 59 years (12.11) vs. 51 (15,4) in SSc-No Malignancy ($p<0.01$). The use of smoking was less frequent (23% versus 48% ($p=0.038$)).

Compared to SSc-No Malignancy group, SSc patients with breast cancer had more frequently a limited form (88% vs. 71%, $p=0.05$), with ACA positivity (80% vs. 48%, $p=0.001$). A significant difference was also found for anti-CTP negative patients, which were less frequently present in the SSc-breast cancer group ($p=0.042$); and anti-SSA which were more frequent (**Figure 1**).

	Ssc- Lung Cancer n=13	p	Ssc-Breast Cancer n=26	p
General				
Gender Female N (%)	7 (54)	ns	25 (96)	0,011
Age Study Mean (SD)	68,4 (10,4)	ns	70,07 (11,01)	0,0024
Death N (%)	9 (69)	0	6 (23)	0,038
Tabac N (%)	7 (54)	ns	6 (23)	0,038
Silica exposition N (%)	3 (23)	ns	1 (3,8)	ns
Years since diag Ssc Mean (SD)	14,15 (7,99)	0,0218	9,4 (7,04)	ns
Years since RP Mean (SD)	18,5 (11,6)	ns	15,7 (9,4)	ns
Age diag Ssc Mean (SD)	52,2 (10,3)	ns	59,46 (12,11)	0,0054
Type SSc N (%)				
lcSsc	2 (15)		19 (73)	
dcSsc	9 (69)	0,003	1 (3,8)	0,046
MCTD Sharp	0 (0)		2 (7,8)	
Overlap	2 (15)		4 (15,3)	
Type SSc 2 N (%)				
lcSsc	3 (23)	0,001	23 (88)	0,05
dcSsc	10 (77)		3 (11,5)	
Clinical				
Rodnan Sc Mean (SD)	10 (6,7)	ns	6,24 (6,19)	ns
Telangiectasia	10 (77)	ns	19 (73)	ns
Calcinosis	5 (38)	ns	6 (23)	ns
Ulceration	9 (69)	ns	11 (42)	ns
Higher GI	12 (92)	ns	22 (84)	ns
Lower GI	2 (15)	ns	7 (27)	ns
Visceral	9 (69)	ns	10 (38)	ns
ILD	9 (69)	0,012	10 (38)	ns
PINS	9 (69)	0,001	6 (23)	ns
UIP	5 (38)	ns	4 (15,3)	ns
HAP	1 (7,7)	ns	1 (3,8)	ns
Renal Crisis	0 (0)	ns	1 (3,8)	ns
Immunology N (%)				
ACA	1/13 (7,7)	0,004	21/26 (80)	0,001
ATA	8/13 (61)	0,001	3/26 (11,5)	ns
RNA Pol 3	1/5 (20)	ns	1/17 (5,9)	ns
CTP neg	2/11 (18)	ns	2/26 (7,7)	0,042
Double positivity	1/13 (7,7)	ns	1/26 (3,8)	ns
RNP	0/13 (0)	ns	2/26 (7,7)	ns
SSA	4/13 (31)	ns	8/26 (30)	0,018
Others	2 (15)	ns	7 (27)	ns
Biology Diagnosis				
CRP Mean (SD)	/5 5,86 (4,57)	ns	6,3 (5,3)	ns
Lymphocytes Mean (SD)	/5 1,86 (1,2)	ns	1,4 (0,67)	ns

Ssc, Systemic sclerosis; RP, Raynaud's phenomenon, SCR, scleroderma renal crisis; ILD, interstitial lung disease; HAP pulmonary hypertension; ACA, anti-centromere antibodies; ATA, anti-topoisomerase I (sc170) antibodies; RNP, anti-(U1) ribonucleoprotein antibodies; RNA pol-III, anti-RNA polymerase III antibodies.

Table 4: Comparison of clinical characteristics of different groups of cancer-associated scleroderma: lung cancer and breast cancer (with the SSc-No Malignancy group).



*Figure 1: Immunological profiles of the different groups compared to the SSc-No Malignancy group.
* Statistically significant difference.*

Discussion

This study described the clinical and immunological risk factors for cancer in a large single-center French cohort of deeply phenotyped SSc patients. We confirmed the higher risk of cancer for SSc patients with anti-RNA POL 3 antibodies (OR: 4,12) and found, for the first time, that anti-SSA antibodies were also associated with an increased risk of cancer (OR: 2,47). The presence of a PINS might also be a risk factor for lung cancer and for all types of cancer diagnosed at a distance from SSc.

Our finding regarding anti-RNA POL 3 is in accordance with the existing literature [12–18]; and whose pathophysiological link was evoked by Joseh at al [19]. In contrast, to the best of our knowledge, anti-SSA antibodies have not yet been described in cancer-SSc association studies. The anti-SSA antibodies are specific for two different Ro/SSA antigens of 60 kDa and 52 kDa and are frequently found in patients with autoimmune rheumatic diseases (AIRDs). Although anti-SSA/Ro60 are linked to certain diseases such as Sjögren’s syndrome (SjS), systemic lupus erythematosus (SLE), neonatal lupus and congenital heart block, the role of anti-SSA/Ro52 remains unclear. They have been reported in a wide variety of autoimmune

diseases, including SSc, either isolated or associated with specific antibodies [35–38]. However, controversies still exist concerning their specificity of an autoimmune disease, their pathogenic role or the clinical phenotype associated of this immunologic profile. In SSc, associations with ILD or myositis have been described [37,39,40]. In those studies, there was no mention of an association with cancer in SSc patients. However, isolated anti-SSA/Ro52 antibody was the most frequently positive antibody in non-autoimmune diseases, mainly malignancies [38]. The presence of anti-SSA, whether isolated or associated with specific antibodies in SSc, could be a risk factor for association with neoplasia. Therefore, as it has been shown for anti-RNA POL 3 antibodies [41], clinicians should be even more vigilant in screening cancer in SSc patients with such immunological profile.

Our study has some limitations. In data collection, the type of anti-SSA was not identified and the chosen cut-off of >50 can also be criticized. This finding needs to be strengthened by complementary studies on a broader scale. In addition, although these were subgroup analysis, the higher prevalence of ATA profile in SSc patients with cancer diagnosed after SSc and with lung cancer has already been described in two studies [42,43]. In Colacy study, the association with lung cancer was confirmed in a multivariate analysis with an OR 6.4. However, there is a possible bias: this immunological status is associated with more severe forms of SSc with visceral damage and, such as ILD which could also be associated with the development of cancer [44,45].

Concerning anti-CTP negative patients, our results are discordant with previous studies describing an increased cancer risk in such patients, notably for synchronous cancers [12,17]. It might be explained by our inclusion of MCTD anti-RNP+ patients with a SSc phenotype, who were part of the anti-CTP negative group.

Another major finding is the higher frequency of ILD and more precisely PINS in the cancer group, in cancer after SSc diagnosis subgroup and in lung cancer subgroup. This trend had already been described, especially concerning lung cancer [8,10,42,46]. Thus, the presence of a PINS could constitute a confounding factor for the interpretation of the over-risk of ATA or inversely. It is difficult to identify which factor might actually be associated with cancer risk. But an excess risk of lung cancer has already been described in patients with interstitial lung abnormalities without autoimmune systemic disease as in a cohort of 5764 Icelandic patients (OR of 2.77)[47]. These observations support the role of chronic inflammation in carcinogenesis. This hypothesis has emerged since the 19th century with the description of inflammatory lymphocyte infiltrates in solid tumor tissue[48]. Then, the work of the last 20 years has provided it with significant epidemiological and pathophysiological support.

Indeed, activation of the immune system and chronic systemic and organ-specific inflammation may be responsible for epigenetic changes or local modulation of the tumour microenvironment, which may contribute to tumorigenesis and tumour progression [21,48,49]. The description of cancers secondary to chronic infections or secondary to organ-specific autoimmune diseases illustrates this: such as hepatocellular carcinoma on autoimmune hepatitis, or papillary thyroid carcinoma on autoimmune thyroiditis [50,51]. The question is also whether PINS might be secondary to cancer chemotherapy, as described with bleomycin [28]. This does not correspond to the sequence of our study in which the majority of cancers occur secondarily to SSc. However, two cases were identified in which FOLFOX chemotherapy could be a trigger for extensive ILD (El-Hout and al. 2020).

We found the biphasic temporality of cancer incidence in SSc described in other studies [46,52]. First, the increased incidence of cancers at the diagnosis of SSc (+/- three years) is consistent with the autoimmunity induced by cancer hypothesis proposed in the literature [29,30]. This temporal clustering is the main argument for the hypothesis of SSc as a paraneoplastic phenomenon [13,29]. It is supported by the description of alterations at the gene that encodes for RNA polymerase 3 in cancers of patients with anti-RNA POL 3 [19]. Indeed, the previously described temporal clustering especially between cancer and RNA pol-III antibodies in SSc patients [12,16,18]. While we confirmed a link between these antibodies and the global risk of cancer, it was not specific of the synchronous SSc-K group, maybe due to the lack of data on anti-RNA POL 3 (254 available data /390 in non-malignancy patients and 17/23 in synchrony cancer patients). In addition, lymphopenia at the diagnosis of SSc was associated with cancer risk, particularly in this group of synchronous cancers. This may be indicative of an active autoimmune disease or activation of the immune system for anti-tumor immunomonitoring [53]. Since this is routine available biological data, clinicians should be cautious with low lymphocyte count.

Then, there is a second peak in incidence after more than 4 years of disease duration. In this group, the pathophysiology of the association of these two pathologies is also different. One explanation is that SSc may be a fertile ground for carcinogenesis by the chronic inflammation and oxidative stress, structural damage caused by fibrosis [21,48]. In addition, immunosuppressive treatment hypothetically could promote the onset of cancer [22,24]. However, a correlation between immunosuppressive treatment and cancer onset was not found in our study. Except for lung cancer, the patients had received more cyclophosphamide, but this can probably be explained by the high prevalence of PINS in the group.

The occurrence of cancer about 10 years after SSc diagnosis is compatible with a reasonable mean length of time for the effect of chronic inflammation or immunosuppressive drugs on carcinogenesis. All these factors, potentially involved in the pathophysiology of late-onset cancers, could also explain the high number of double cancers in our study (11 in 74 patients, 15%). This observation is also shared by Partouche and al. and Morrisroe and al., who found respectively 21% and 17% of double cancers in their populations [46,52].

Conclusion

This study contributes to the description of the association between cancer and systemic sclerosis. It confirms the strength of the association in the presence of anti-RNA Polymerase 3 but also provides a new independent risk factor with anti-SSA antibodies. These antibodies could be unexplored players in the immune response against tumor. We also mention the eventual risk of neoplasia on specific organ damage such as the association PINS and lung cancer. All these elements are to be confirmed either by a meta-analysis, or a study focused on these factors with inclusion criteria, and a more precise follow-up.

Moreover, it may be obsolete to try to demonstrate the predictive power of a single factor in this type of pathology, whose polyfactorial character of the pathophysiology is well known. The combination of a number of different biological, immunological and environmental factors is likely responsible for an over-risk. Defining and identifying these factors help to identify at-risk populations and thus organize targeted screening, and could also be useful in understanding the bi-directional links between cancers and SSc.

Contributors: All the authors contributed to the manuscript: conception design (LL, MK, MET), collection of data (all authors) and statistical analysis (TB). LL, MK and MET drafted the manuscript. All the authors critically reviewed and approved the final version of the manuscript.

Supplementary data:

Table 1 (supplementary data): Clinical characteristics of Global population.

Global Population (n=464)	
Gender Female N (%)	341 (73,49)
Age Study Mean (SD)	62,4 (15,02)
Death N (%)	65 (14)
IMC Mean (SD)	24,26 (5,27)
Tabac N (%)	209/429 (48,72)
Age diag Ssc Mean (SD)	51,9 (15,32)
Years since diag Mean (SD)	9,5 (7,8)
Years since RP Mean (SD)	14,4 (11,8)
Silice exposition N (%)	51 (10,9)
<i>Type SSc N (%)</i>	
IcSsc	256 (55,17)
dcSsc	116 (25)
MCTD Sharp	19 (4)
Overlap	73 (15,7)
<i>Type SSc 2 N (%)</i>	
IcSsc	324 (69)
dcSsc	139 (30)
<i>Clinical N (%)</i>	
Rodnan Mean (SD)	8,33/446 (9,14)
Telangiectasia	262/422 (62)
Calcinosis	92/425 (21,65)
Ulceration	214 (46,22)
Higher GI	344 (74,14)
Lower GI	96 (20,78)
Visceral	180 (38,96)
ILD	166 (35,85)
PINS	160 (34,48)
UIP	85 (18,32)
HAP	30 (6,47)
Renal crisis	16 (3,46)
<i>Immunology N (%)</i>	
ACA	220 (47,62)
ATA	95 (20,52)
RNA Pol 3	28/ 297 (9,43)
CTP neg	94/424 (22,17)
Double positivity	13 (2,8)
RNP	20 (4,31)
SSA	79 (17,14)
Others	62 (13,39)
<i>Biology Diagnosis</i>	
CRP (/259) Mean (SD)	5,4 (7,75)
Lymphocytes (/258) Mean (SD)	1,7 (0,73)
Gammaglobulin (/248) Mean (SD)	11,47 (3,2)
<i>Treatment N (%)</i>	
HCQ	124 (26,72)
MTX	152 (32,76)
IS	129 (27,8)
AZA	26 (5,6)
MPA	56 (12,07)
CYC	56 (12,07)
RTX	46 (9,91)
TCZ	29 (6,25)
Anti-TNF	12 (2,59)
PPI	347 (74,78)
CCB	303 (65,30)
ERA	133 (28,66)
PDE5i	49 (10,58)
PGA	110 (23,71)

Table 2: Description anti-SSA isolated patients

Age	Type SSc	Rodnan	RP	Ulceration	Calcinosis	Telangiectasia	Visceral (lung/cardiac/Renal)	Temporality Cancer	Cancer type
71	lcSSc	4	1	0	0	1	ILD-HAP		
80	lcSSc	5	1	0	0	1	ILD		
55	lcSSc	4	1	0	0	1	ILD		
56	lcSSc	2	1	1	0	0			
72	lcSSc	2	0	0	0	0	ILD		
79	lcSSc	0	1	1	0	0			
67	lcSSc	0	1	0	0	1	ILD		
41	dcSSc	8	1	1	1	1	ILD		
73	dcSSc	11	1	1	0	1	ILD		
34	dcSSc	30	0	0	0	0	ILD-Renal crisis		
77	dcSSc	8	1	1	0	0	ILD-HAP		
79	dcSSc	8	1	0	0	1	ILD		
72	dcSSc-RA	20	1	1	1	1	ILD		
73	lcSSc-Myositis	6	1	1	0	1			
68	dcSSc-Myositis	8	1	1	0	0	ILD		
63	lcSSc-Silicosis	4	1	0	0	0			
78	lcSSc	4	1	0	0	0		After	Bone
54	lcSSc	0	1	1	0	1	ILD	After	Hematology
67	dcSSc	23	1	1	0	1	ILD-HAP	After	Lung
64	dcSSc	15	1	1	1	0	ILD	Synchrony	Lung
68	lcSSc	4	1	0	0	1		Synchrony	Hematology

RP: Raynaud phenomen ; dcSSc: diffuse systemic sclerosis ; lcSSc: limited systemic sclerosis ; RA: rheumatoid arthritis ; ILD: interstitial lung disease ; HAP: pulmonary arterial hypertension ; 1: present ; 0: absent

Table 3: Description anti-SSA patients in SSc-Malignancy group

Age	Immunology	Type SSc	Temporality Cancer	Cancer Type
75	ACA	lcSSc	Before	Kidney
76	ACA	lcSSc	Before	Breast
38	ACA	lcSSc	After	Gynecology
86	ACA	lcSSc	Before	Breast
61	ACA	lcSSc	After	Breast
71	ACA	lcSSc	After	Colon
75	ACA	lcSSc	After	Prostate
76	ACA	lcSSc-SJS	After	Hematology
69	ACA	lcSSc	Synchrony	Breast
78	ACA	lcSSc	After	Breast
65	ACA	lcSSc	After	Breast
88	ACA - Anti MI2	lcSSc-PBC	Several	Breast / Gynecology
80	ACA - Anti MI2	lcSSc-PBC	Several K	Skin
88	ATA	dcSSc	Several	Skin
50	ATA	dcSSc	After	Lung
95	ATA	lcSSc	After	Gynecology
75	ATA	dcSSc	After	Hematology
70	ATA - HMG CoAR	lcSSc-Myositis	After	Breast
74	RNA POL 3	dcSSc	Synchrony	Colon
49	RNA POL 3	dcSSc	After	Kidney
74	RNP	MCTD	Before	Gynecology
75	RNP	MCTD	Synchrony	Colon
71	Anti-JO1	lcSSc-Myositis	Several	Lung / Thyroid
66	Isolated	dcSSc	After	Lung
68	Isolated	lcSSc	Synchrony	Hematology
77	Isolated	lcSSc	After	Bone
63	Isolated	dcSSc	Synchrony	Lung
53	Isolated	lcSSc	After	Hematology

lcSSc: limited systemic sclerosis ; dcSSc: diffuse systemic sclerosis ; PCB: primary biliary cholangitis ; MCTD : mixed connective tissue disease

Table 4: Comparison of treatment-related features in systemic sclerosis patients with and without malignancy.

	Ssc-K Before (<3 years) n=11	p	Ssc-K Synchron (+/-3 years) n=23	p	Ssc-K After (> 3years) n=40	p
<i>Treatment N (%)</i>						
HCO	7 (63)	0,011	4 (17)	ns	11 (27,5)	ns
MTX	5 (45)	ns	6 (26)	ns	7 (17,5)	0,031
IS	2 (18,1)	ns	6 (26)	ns	13 (32,5)	ns
AZA	0 (0)	ns	2 (8,6)	ns	4 (10)	ns
MPA	1 (9)	ns	3 (13)	ns	7 (17,5)	ns
CYC	1 (9)	ns	2 (8,6)	ns	9 (22,5)	ns
RTX	1 (9)	ns	6 (26)	0,026	1 (2,5)	ns
TCZ	0 (0)	ns	0 (0)	ns	0 (0)	ns
Anti-TNF	0 (0)	ns	0 (0)	ns	2 (5)	ns
PPI	6 (54)	ns	18 (78)	ns	34 (85)	ns
CCB	6 (54)	ns	12 (52)	ns	23 (57,5)	ns
ERA	0 (0)	0,039	6 (26)	ns	14 (35)	ns
PDE5i	0 (0)	ns	0 (0)	ns	6 (15)	ns
PGA	0 (0)	ns	1 (4,3)	0,027	14 (35)	ns

CS, corticosteroids; CYC, cyclophosphamide; MPA, mycophenolic acid; AZA, azathioprine; MTX, methotrexate; CI, calcineurin inhibitors; HCO, Hydroxychloroquine TNF α -i, tumor necrosis factor alpha inhibitors; CCB, calcium channel blockers; PPI, proton-pump inhibitors; ERAs, endothelin receptor antagonists; PDE5i, phosphodiesterase-5 inhibitors; PGAS, prostaglandin analogues.

	Ssc- Lung Cancer n=13	p	Ssc-Breast Cancer n=26	p
<i>Treatment N (%)</i>				
Hydroxychloroquine	3 (23)	1	10 (38)	0,176
MTX	3 (23)	0,556	8 (30,7)	0,832
IS	6 (46)	0,206	4 (15)	0,252
AZA	1 (7,7)	0,507	0 (0)	0,626
MPA	4 (31)	0,06	2 (7,7)	0,754
CYC	5 (38)	0,013	2 (7,7)	0,755
RTX	0 (0)	0,622	2 (7,7)	1
TCZ	0 (0)	0,612	0 (0)	0,241
Anti-TNF	1 (7,7)	0,306	0 (0)	1
PPI	12 (92)	0,138	21 (80)	0,45
Calcium channel block	8 (61)	0,67	14 (54)	0,164
ERA	5 (38)	0,537	5 (19)	0,371
PDE5i	1 (7,7)	1	3 (11,5)	1
PGA	7 (54)	0,024	2 (7,7)	0,056

CS, corticosteroids; CYC, cyclophosphamide; MPA, mycophenolic acid; AZA, azathioprine; MTX, methotrexate; CI, calcineurin inhibitors; HCO, Hydroxychloroquine TNF α -i, tumor necrosis factor alpha inhibitors; CCB, calcium channel blockers; PPI, proton-pump inhibitors; ERAs, endothelin receptor antagonists; PDE5i, phosphodiesterase-5 inhibitors; PGAS, prostaglandin analogues.

Bibliography:

- 1 Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, *et al.* Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer* 1995;**76**:910–4. doi:10.1002/1097-0142(19950901)76:5<910::aid-cnrcr2820760528>3.0.co;2-t
- 2 Hill C, Nguyen A, Roder D, *et al.* Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003;**62**:728–31. doi:10.1136/ard.62.8.728
- 3 Chatterjee S, Dombi GW, Severson RK, *et al.* Risk of malignancy in scleroderma: A population-based cohort study. *Arthritis & Rheumatism* 2005;**52**:2415–24. doi:10.1002/art.21225
- 4 Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, *et al.* A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;**33**:1113–6.
- 5 Kang KY, Yim HW, Kim I-J, *et al.* Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis in Korea: results from a single centre. *Scand J Rheumatol* 2009;**38**:299–303. doi:10.1080/03009740802642062
- 6 Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, *et al.* Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol* 2010;**163**:800–6. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09861.x
- 7 Kuo C-F, Luo S-F, Yu K-H, *et al.* Cancer risk among patients with systemic sclerosis: a nationwide population study in Taiwan. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2012;**41**:44–9. doi:10.3109/03009742.2011.618145
- 8 Hashimoto A, Arinuma Y, Nagai T, *et al.* Incidence and the risk factor of malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. *Intern Med* 2012;**51**:1683–8. doi:10.2169/internalmedicine.51.7686
- 9 Cancer Incidence in Systemic Sclerosis: Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies - Onishi - 2013 - Arthritis & Rheumatism - Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.37969> (accessed 22 Mar 2020).
- 10 Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, *et al.* Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)* 2013;**52**:143–54. doi:10.1093/rheumatology/kes303
- 11 Zhang J-Q, Wan Y-N, Peng W-J, *et al.* The risk of cancer development in systemic sclerosis: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2013;**37**:523–7. doi:10.1016/j.canep.2013.04.014
- 12 Igusa T, Hummers LK, Visvanathan K, *et al.* Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer. *Ann Rheum Dis* 2018;**77**:1179–86. doi:10.1136/annrheumdis-2018-212999
- 13 Shah AA, Rosen LC. Cancer and Scleroderma: A Paraneoplastic Disease with Implications for Malignancy Screening. *Curr Opin Rheumatol* 2015;**27**:563–70. doi:10.1097/BOR.0000000000000222
- 14 Airo' P, Ceribelli A, Cavazzana I, *et al.* Malignancies in Italian Patients with Systemic Sclerosis Positive for Anti-RNA Polymerase III Antibodies. *The Journal of Rheumatology* 2011;**38**:1329–34. doi:10.3899/jrheum.101144
- 15 Nikpour M, Hissaria P, Byron J, *et al.* Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort. *Arthritis Res Ther* 2011;**13**:R211. doi:10.1186/ar3544
- 16 Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, *et al.* Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2014;**16**:R53. doi:10.1186/ar4486
- 17 Shah AA, Rosen A, Hummers L, *et al.* Close Temporal Relationship Between Onset of Cancer and Scleroderma in Patients with RNA Polymerase I/III Antibodies. *Arthritis Rheum* 2010;**62**:2787–95. doi:10.1002/art.27549
- 18 Association of anti-RNA polymerase III antibody and malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis - Saigusa - 2015 - The Journal of Dermatology - Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1346-8138.12827> (accessed 22 Mar 2020).
- 19 Joseph CG, Darrach E, Shah AA, *et al.* Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science* 2014;**343**:152–7. doi:10.1126/science.1246886
- 20 Dolcino M, Pelosi A, Fiore PF, *et al.* Gene Profiling in Patients with Systemic Sclerosis Reveals the Presence of

Oncogenic Gene Signatures. *Front Immunol* 2018;**9**:449. doi:10.3389/fimmu.2018.00449

- 21 Pesic M, Greten FR. Inflammation and cancer: tissue regeneration gone awry. *Curr Opin Cell Biol* 2016;**43**:55–61. doi:10.1016/j.ceb.2016.07.010
- 22 Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, *et al*. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995;**87**:524–30. doi:10.1093/jnci/87.7.524
- 23 Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, *et al*. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996;**124**:477–84. doi:10.7326/0003-4819-124-5-199603010-00003
- 24 Gulamhusein A, Pope JE. Squamous Cell Carcinomas in 2 Patients with Diffuse Scleroderma Treated with Mycophenolate Mofetil. *The Journal of Rheumatology* 2009;**36**:460–1. doi:10.3899/jrheum.080611
- 25 Berger CC, Bokemeyer C, Schneider M, *et al*. Secondary Raynaud's phenomenon and other late vascular complications following chemotherapy for testicular cancer. *European Journal of Cancer* 1995;**31**:2229–38. doi:10.1016/0959-8049(95)00460-2
- 26 Shimura T, Fuse N, Yoshino T, *et al*. Clinical features of interstitial lung disease induced by standard chemotherapy (FOLFOX or FOLFIRI) for colorectal cancer. *Ann Oncol* 2010;**21**:2005–10. doi:10.1093/annonc/mdq061
- 27 Park B, Vemulapalli RC, Gupta A, *et al*. Docetaxel-Induced Systemic Sclerosis with Internal Organ Involvement Masquerading as Congestive Heart Failure. *Case Reports Immunol* 2017;**2017**. doi:10.1155/2017/4249157
- 28 Moeller A, Ask K, Warburton D, *et al*. The bleomycin animal model: a useful tool to investigate treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis? *Int J Biochem Cell Biol* 2008;**40**:362–82. doi:10.1016/j.biocel.2007.08.011
- 29 Maria ATJ, Partouche L, Goulabchand R, *et al*. Intriguing Relationships Between Cancer and Systemic Sclerosis: Role of the Immune System and Other Contributors. *Front Immunol* 2019;**9**. doi:10.3389/fimmu.2018.03112
- 30 Shah AA, Casciola-Rosen L, Rosen A. Review: Cancer-Induced Autoimmunity in the Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol* 2015;**67**:317–26. doi:10.1002/art.38928
- 31 Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, *et al*. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010;**69**:1809–15. doi:10.1136/ard.2009.114264
- 32 Elhai M, Meune C, Boubaya M, *et al*. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;**76**:1897–905. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211448
- 33 LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, *et al*. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;**15**:202–5.
- 34 van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, *et al*. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;**72**:1747–55. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204424
- 35 Hervier B, Rimbart M, Colonna F, *et al*. Clinical significance of anti-Ro/SSA-52 kDa antibodies: a retrospective monocentric study. *Rheumatology (Oxford)* 2009;**48**:964–7. doi:10.1093/rheumatology/kep145
- 36 Sánchez-Montalvá A, Fernández-Luque A, Simeón CP, *et al*. Anti-SSA/Ro52 autoantibodies in scleroderma: results of an observational, cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol* 2014;**32**:S-177-182.
- 37 Lee AYS. A review of the role and clinical utility of anti-Ro52/TRIM21 in systemic autoimmunity. *Rheumatol Int* 2017;**37**:1323–33. doi:10.1007/s00296-017-3718-1
- 38 Menéndez A, Gómez J, Escanlar E, *et al*. Clinical associations of anti-SSA/Ro60 and anti-Ro52/TRIM21 antibodies: Diagnostic utility of their separate detection. *Autoimmunity* 2013;**46**:32–9. doi:10.3109/08916934.2012.732131
- 39 Hudson M, Pope J, Mahler M, *et al*. Clinical significance of antibodies to Ro52/TRIM21 in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2012;**14**:R50. doi:10.1186/ar3763

- 40 Wodkowski M, Hudson M, Proudman S, *et al.* Monospecific anti-Ro52/TRIM21 antibodies in a tri-nation cohort of 1574 systemic sclerosis subjects: evidence of an association with interstitial lung disease and worse survival. *Clin Exp Rheumatol* 2015;**33**:S131-135.
- 41 Shah AA, Rosen A. Cancer and systemic sclerosis: novel insights into pathogenesis and clinical implications. *Curr Opin Rheumatol* 2011;**23**:530–5. doi:10.1097/BOR.0b013e32834a5081
- 42 Colaci M, Giuggioli D, Sebastiani M, *et al.* Lung cancer in scleroderma: results from an Italian rheumatologic center and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2013;**12**:374–9. doi:10.1016/j.autrev.2012.06.003
- 43 Watad A, McGonagle D, Bragazzi NL, *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. doi:10.1080/2162402X.2019.1588084
- 44 Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC, *et al.* Using Autoantibodies and Cutaneous Subset to Develop Outcome-Based Disease Classification in Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology* 2020;**72**:465–76. doi:10.1002/art.41153
- 45 Mahler M, Hudson M, Bentow C, *et al.* Autoantibodies to stratify systemic sclerosis patients into clinically actionable subsets. *Autoimmun Rev* 2020;**19**:102583. doi:10.1016/j.autrev.2020.102583
- 46 Morrisroe K, Hansen D, Huq M, *et al.* Incidence, risk factors and outcomes of cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* Published Online First: 20 September 2019. doi:10.1002/acr.24076
- 47 Axelsson GT, Putman RK, Aspelund T, *et al.* The Associations of Interstitial Lung Abnormalities with Cancer Diagnoses and Mortality. *Eur Respir J* Published Online First: 9 July 2020. doi:10.1183/13993003.02154-2019
- 48 Shalapour S, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil. *J Clin Invest* 2015;**125**:3347–55. doi:10.1172/JCI80007
- 49 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell* 2010;**140**:883–99. doi:10.1016/j.cell.2010.01.025
- 50 Natarajan Y, Tansel A, Patel P, *et al.* Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* Published Online First: 2 August 2020. doi:10.1007/s10620-020-06498-7
- 51 Hussein O, Abdelwahab K, Hamdy O, *et al.* Thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis: similarities and differences in an endemic area. *J Egypt Natl Canc Inst* 2020;**32**:7. doi:10.1186/s43046-020-0017-9
- 52 Partouche L, Goulabchand R, Maria ATJ, *et al.* Biphasic Temporal Relationship between Cancers and Systemic Sclerosis: A Clinical Series from Montpellier University Hospital and Review of the Literature. *J Clin Med* 2020;**9**. doi:10.3390/jcm9030853
- 53 Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;**331**:1565–70. doi:10.1126/science.1203486

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Ce travail a été réalisé en collaboration avec les services de rhumatologie, dermatologie, médecine interne et médecine vasculaire prenant en charge les sclérodermies systémiques au CHU de Bordeaux. L'identification des patients s'est faite à l'aide de différentes études et cohortes de sclérodermie systémique, VISS, MICROLUPS et EUSTAR.

Bien que des études similaires aient déjà été menées dans différents pays, cette étude a permis de révéler plusieurs éléments intéressants.

En effet, elle a confirmé l'association du profil immunologique anti-ARN polymérase III et la survenue de néoplasie chez les patients atteints de sclérodermie systémique. Aussi, les anti-SSA ont été identifiés comme potentiel facteur de risque mais des analyses complémentaires sont nécessaires pour démontrer ce lien. Ainsi, une étude des sous types d'anti-SSA devrait être réalisée, d'autant plus que l'association des anti-SSA/Ro52 avec la sclérodermie systémique, mais également de pathologies cancéreuses a déjà été retrouvée par d'autres équipes. De plus, l'association atteinte interstitielle pulmonaire et cancer du poumon vient corroborer l'hypothèse et l'intuition selon laquelle l'inflammation chronique tissulaire serait un terrain propice à l'oncogenèse. Cependant, ces données sont issues d'analyse en sous-groupe, avec de potentiels biais (notamment le lien avec le phénotype diffus des sclérodermies, les anticorps anti-SCL 70) et n'ont pu être confirmées par une analyse multi-variée.

Malgré un nombre de patients inclus significatif, la sclérodermie est une pathologie très hétérogène, avec des patients aux profils très différents, difficilement comparables. Il faudrait dans les études à venir, restreindre les critères d'inclusion et se concentrer sur certains profils homogènes. De même, il est difficile d'isoler un seul facteur comme facteur de risque indépendant de cancer. En effet, que ce soit pour la sclérodermie ou le cancer, la physiopathologie est complexe et plurifactorielle. Il en est de même pour leur association. La survenue d'un cancer chez les patients atteints de sclérodermie systémique ou l'inverse, n'est probablement pas secondaire à un seul facteur de risque indépendant mais à l'association d'un ensemble de caractéristiques et d'évènements.

Le point de départ des études visant à décrire le lien entre sclérodermie systémique et néoplasie est le plus souvent la maladie auto-immune. Ceci, en supposant que la sclérodermie serait un terrain propice à l'oncogenèse. Cependant, ajouté au regroupement temporel, l'étude des tumeurs des patients anti-ARN polymérase III a suggéré que la sclérodermie pourrait être un événement paranéoplasique au cancer. De plus, il existe des similitudes entre les caractéristiques physiopathologiques immunologiques et anatomopathologiques entre ces deux pathologies. Il serait donc intéressant, pour compléter nos recherches et étayer cette hypothèse, d'étudier les pièces anatomopathologiques des tumeurs des patients atteints de sclérodermie. Cela pourrait permettre de répondre à certaines de nos interrogations : Existe-t-il une différence de population dans le microenvironnement immunitaire tumoral des patients atteints de sclérodermie ? les centromères, la topo-isomérase, et l'ARN Polymérase III, ou encore le Pm-Scl sont-ils plus présents, notamment chez les patients présentant le même profil immunologique ?

La récupération des blocs d'anatomopathologie de 23 patients atteints de sclérodermie et cancer pris en charge au CHU de Bordeaux est en cours au laboratoire d'anatomopathologie. Des analyses immuno-histochimiques seront alors réalisées en collaboration avec le laboratoire Immunoconcept.

Au-delà des connaissances sur cette pathologie complexe et des bases de l'immunoncologie que ce travail m'a permis d'acquérir, j'espère pouvoir poursuivre ces travaux au cours de mes deux années de clinicat dans le service de rhumatologie.

REFERENCES

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *The Lancet*. 7 oct 2017;390(10103):1685-99.
2. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. févr 1988;15(2):202-5.
3. Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC, Leslie A, Derrett-Smith EC, Fonseca C, et al. Using Autoantibodies and Cutaneous Subset to Develop Outcome-Based Disease Classification in Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(3):465-76.
4. Srivastava N, Hudson M, Tatibouet S, Wang M, Baron M, Fritzler MJ, et al. Thinking outside the box--The associations with cutaneous involvement and autoantibody status in systemic sclerosis are not always what we expect. *Semin Arthritis Rheum*. oct 2015;45(2):184-9.
5. Mecoli CA, Casciola-Rosen L. An Update on Autoantibodies in Scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. nov 2018;30(6):548-53.
6. Aggarwal R, Lucas M, Fertig N, Oddis CV, Medsger TA. Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. avr 2009;60(4):1112-8.
7. Sánchez-Montalvá A, Fernández-Luque A, Simeón CP, Fonollosa-Plà V, Marín A, Guillén A, et al. Anti-SSA/Ro52 autoantibodies in scleroderma: results of an observational, cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol*. déc 2014;32(6 Suppl 86):S-177-182.
8. Lee AYS. A review of the role and clinical utility of anti-Ro52/TRIM21 in systemic autoimmunity. *Rheumatol Int*. août 2017;37(8):1323-33.
9. Menéndez A, Gómez J, Escanlar E, Caminal-Montero L, Mozo L. Clinical associations of anti-SSA/Ro60 and anti-Ro52/TRIM21 antibodies: Diagnostic utility of their separate detection. *Autoimmunity*. févr 2013;46(1):32-9.
10. Pendergrass SA, Lemaire R, Francis I, Mahoney JM, Lafyatis R, Whitfield ML. Intrinsic gene expression subsets of diffuse cutaneous systemic sclerosis are stable in serial skin biopsies. *J Invest Dermatol*. mai 2012;132(5):1363-73.
11. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1897-905.
12. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 oct 2010;69(10):1809-15.
13. Coutant F, Miossec P. Altered dendritic cell functions in autoimmune diseases: distinct and overlapping profiles. *Nature Reviews Rheumatology*. déc 2016;12(12):703-15.
14. Boltjes A, van Wijk F. Human dendritic cell functional specialization in steady-state and inflammation. *Front Immunol*. 2014;5:131.
15. Carvalheiro T, Zimmermann M, Radstake TRDJ, Marut W. Novel insights into dendritic cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Clinical & Experimental Immunology* [Internet]. [cité 19 mars 2020];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cei.13417>
16. Ah Kioon MD, Tripodo C, Fernandez D, Kirou KA, Spiera RF, Crow MK, et al. Plasmacytoid dendritic cells promote systemic sclerosis with a key role for TLR8. *Sci Transl Med*. 10 2018;10(423).

17. Kafaja S, Valera I, Divekar AA, Saggarr R, Abtin F, Furst DE, et al. pDCs in lung and skin fibrosis in a bleomycin-induced model and patients with systemic sclerosis. *JCI Insight*. 03 2018;3(9).
18. Skaug B, Khanna D, Swindell WR, Hinchcliff ME, Frech TM, Steen VD, et al. Global skin gene expression analysis of early diffuse cutaneous systemic sclerosis shows a prominent innate and adaptive inflammatory profile. *Ann Rheum Dis*. mars 2020;79(3):379-86.
19. Stifano G, Christmann RB. Macrophage Involvement in Systemic Sclerosis: Do We Need More Evidence? *Curr Rheumatol Rep*. janv 2016;18(1):2.
20. Frantz C, Pezet S, Avouac J, Allanore Y. Soluble CD163 as a Potential Biomarker in Systemic Sclerosis. *Dis Markers*. 2018;2018:8509583.
21. Chizzolini C, Brembilla NC, Montanari E, Truchetet M-E. Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. mars 2011;10(5):276-81.
22. Hasegawa M, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K. Elevated serum levels of interleukin 4 (IL-4), IL-10, and IL-13 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. févr 1997;24(2):328-32.
23. Sato S, Hasegawa M, Takehara K. Serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 correlate with total skin thickness score in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol Sci*. oct 2001;27(2):140-6.
24. Luzina IG, Atamas SP, Wise R, Wigley FM, Choi J, Xiao HQ, et al. Occurrence of an activated, profibrotic pattern of gene expression in lung CD8+ T cells from scleroderma patients. *Arthritis Rheum*. août 2003;48(8):2262-74.
25. Fuschiotti P, Larregina AT, Ho J, Feghali-Bostwick C, Medsger TA. Interleukin-13-producing CD8+ T cells mediate dermal fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. janv 2013;65(1):236-46.
26. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum*. juin 2004;50(6):1918-27.
27. Matsushita T, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Takehara K, Fujimoto M. Decreased levels of regulatory B cells in patients with systemic sclerosis: association with autoantibody production and disease activity. *Rheumatology (Oxford)*. févr 2016;55(2):263-7.
28. Brown M, O'Reilly S. The immunopathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol*. mars 2019;195(3):310-21.
29. Parel Y, Aurrand-Lions M, Scheja A, Dayer J-M, Roosnek E, Chizzolini C. Presence of CD4+CD8+ double-positive T cells with very high interleukin-4 production potential in lesional skin of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. oct 2007;56(10):3459-67.
30. Hu H-H, Chen D-Q, Wang Y-N, Feng Y-L, Cao G, Vaziri ND, et al. New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis. *Chem Biol Interact*. 25 août 2018;292:76-83.
31. McGaha T, Saito S, Phelps RG, Gordon R, Noben-Trauth N, Paul WE, et al. Lack of skin fibrosis in tight skin (TSK) mice with targeted mutation in the interleukin-4R alpha and transforming growth factor-beta genes. *J Invest Dermatol*. janv 2001;116(1):136-43.
32. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nat Rev Rheumatol*. 25 oct 2011;8(1):42-54.
33. Asano Y, Sato S. Vasculopathy in scleroderma. *Semin Immunopathol*. sept 2015;37(5):489-500.
34. Di Benedetto P, Ruscitti P, Liakouli V, Cipriani P, Giacomelli R. The Vessels Contribute to Fibrosis in Systemic Sclerosis. *Isr Med Assoc J*. juill 2019;21(7):471-4.

35. Hui L, Chen Y. Tumor microenvironment: Sanctuary of the devil. *Cancer Letters*. 1 nov 2015;368(1):7-13.
36. Frankel T, Lanfranca MP, Zou W. The Role of Tumor Microenvironment in Cancer Immunotherapy. In: Kalinski P, éditeur. *Tumor Immune Microenvironment in Cancer Progression and Cancer Therapy* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 22 avr 2020]. p. 51-64. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-67577-0_4
37. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 25 mars 2011;331(6024):1565-70.
38. Teng MWL, Galon J, Fridman W-H, Smyth MJ. From mice to humans: developments in cancer immunoediting. *J Clin Invest*. 1 sept 2015;125(9):3338-46.
39. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases — elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol*. avr 2014;27:16-25.
40. Le Bitoux M-A, Stamenkovic I. Tumor-host interactions: the role of inflammation. *Histochem Cell Biol*. 25 oct 2008;130(6):1079.
41. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyrén O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer*. 1 sept 1995;76(5):910-4.
42. Hill C, Nguyen A, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis*. août 2003;62(8):728-31.
43. Chatterjee S, Dombi GW, Severson RK, Mayes MD. Risk of malignancy in scleroderma: A population-based cohort study. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(8):2415-24.
44. Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. juin 2006;33(6):1113-6.
45. Zhang J-Q, Wan Y-N, Peng W-J, Yan J-W, Li B-Z, Mei B, et al. The risk of cancer development in systemic sclerosis: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. oct 2013;37(5):523-7.
46. Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, Sørensen HT. Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol*. oct 2010;163(4):800-6.
47. 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. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1 févr 2012;41(1):44-9.
48. Cancer Incidence in Systemic Sclerosis: Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies - Onishi - 2013 - Arthritis & Rheumatism - Wiley Online Library [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.37969>
49. Hashimoto A, Arinuma Y, Nagai T, Tanaka S, Matsui T, Tohma S, et al. Incidence and the risk factor of malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. *Intern Med*. 2012;51(13):1683-8.
50. 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. *OncoImmunology*. 3 juin 2019;8(6):e1588084.
51. Morrisroe K, Hansen D, Huq M, Stevens W, Sahhar J, Ngian G-S, et al. Incidence, risk factors and outcomes of cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 20 sept 2019;
52. Boonstra M, Huizinga TWJ, de Vries-Bouwstra JK. Auto-antibodies and cancer in systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews*. 1 août 2017;16(8):883-4.

53. 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 & Rheumatology* (Hoboken, NJ). avr 2015;67(4):1053-61.
54. Kang KY, Yim HW, Kim I-J, Yoon JU, Ju JH, Kim H-Y, et al. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis in Korea: results from a single centre. *Scand J Rheumatol.* 2009;38(4):299-303.
55. Colaci M, Giuggioli D, Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, Spagnolo P, et al. Lung cancer in scleroderma: results from an Italian rheumatologic center and review of the literature. *Autoimmun Rev.* janv 2013;12(3):374-9.
56. Pontifex EK, Hill CL, Roberts-Thomson P. Risk factors for lung cancer in patients with scleroderma: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis.* avr 2007;66(4):551-3.
57. 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(1):R53.
58. 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.* août 2018;77(8):1179-86.
59. Shah AA, Rosen A, Hummers L, Wigley F, Casciola-Rosen L. Close Temporal Relationship Between Onset of Cancer and Scleroderma in Patients with RNA Polymerase I/III Antibodies. *Arthritis Rheum.* sept 2010;62(9):2787-95.
60. Airo' P, Ceribelli A, Cavazzana I, Taraborelli M, Zingarelli S, Franceschini F. Malignancies in Italian Patients with Systemic Sclerosis Positive for Anti-RNA Polymerase III Antibodies. *The Journal of Rheumatology.* 1 juill 2011;38(7):1329-34.
61. Nikpour M, Hissaria P, Byron J, Sahhar J, Micallef M, Paspaliaris W, et al. Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):R211.
62. Association of anti-RNA polymerase III antibody and malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis - Saigusa - 2015 - *The Journal of Dermatology - Wiley Online Library* [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1346-8138.12827>
63. 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(5):639-47.
64. 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. *Autoimmunity Reviews.* 1 mai 2017;16(5):461-8.
65. Shah AA, Xu G, Rosen A, Hummers LK, Wigley FM, Elledge SJ, et al. Brief Report: Anti-RNPC-3 Antibodies As a Marker of Cancer-Associated Scleroderma. *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, NJ). 2017;69(6):1306-12.
66. Vettori S, Staibano S, Mascolo M, Ilardi G, Valentini G. Non-Hodgkin's lymphoma in systemic sclerosis: case and literature review. *Clin Rheumatol.* janv 2010;29(1):1-6.
67. Shah AA, Rosen LC. Cancer and Scleroderma: A Paraneoplastic Disease with Implications for Malignancy Screening. *Curr Opin Rheumatol.* nov 2015;27(6):563-70.
68. Shah AA, Casciola-Rosen L. Mechanistic and clinical insights at the scleroderma-cancer interface. *J Scleroderma Relat Disord.* 2017;2(3):153-9.

69. Maria ATJ, Partouche L, Goulabchand R, Rivière S, Rozier P, Bourcier C, et al. Intriguing Relationships Between Cancer and Systemic Sclerosis: Role of the Immune System and Other Contributors. *Front Immunol* [Internet]. 10 janv 2019 [cité 20 mai 2019];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6335319/>
70. Dolcino M, Pelosi A, Fiore PF, Patuzzo G, Tinazzi E, Lunardi C, et al. Gene Profiling in Patients with Systemic Sclerosis Reveals the Presence of Oncogenic Gene Signatures. *Front Immunol*. 2018;9:449.
71. Boffetta P, Hashim D. Exposure to silicon carbide and cancer risk: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health*. janv 2017;90(1):1-12.
72. Marie I, Gehanno J-F, Bubenheim M, Duval-Modeste A-B, Joly P, Dominique S, et al. Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature. *Autoimmun Rev*. févr 2014;13(2):151-6.
73. Pesic M, Greten FR. Inflammation and cancer: tissue regeneration gone awry. *Curr Opin Cell Biol*. 2016;43:55-61.
74. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 5 avr 1995;87(7):524-30.
75. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 1 mars 1996;124(5):477-84.
76. Gulamhusein A, Pope JE. Squamous Cell Carcinomas in 2 Patients with Diffuse Scleroderma Treated with Mycophenolate Mofetil. *The Journal of Rheumatology*. 1 févr 2009;36(2):460-1.
77. Li CI, Daling JR, Tang M-TC, Haugen KL, Porter PL, Malone KE. Use of antihypertensive medications and breast cancer risk among women aged 55 to 74 years. *JAMA Intern Med*. 23 sept 2013;173(17):1629-37.
78. Fitzpatrick AL, Daling JR, Furberg CD, Kronmal RA, Weissfeld JL. Use of calcium channel blockers and breast carcinoma risk in postmenopausal women. *Cancer*. 15 oct 1997;80(8):1438-47.
79. 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*. 10 janv 2014;343(6167):152-7.
80. Bruni C, Lages A, Patel H, Nihtyanova SI, Green B, AbuHilal M, et al. Resolution of paraneoplastic PM/Scl-positive systemic sclerosis after curative resection of a pancreatic tumour. *Rheumatology (Oxford)*. 1 févr 2017;56(2):317-8.
81. Juarez M, Marshall R, Denton C, Evely R. Paraneoplastic scleroderma secondary to hairy cell leukaemia successfully treated with cladribine. *Rheumatology (Oxford)*. nov 2008;47(11):1734-5.
82. Atalay C, Atalay G, Yilmaz KB, Altinok M. The role of anti-CENP-B and anti-SS-B antibodies in breast cancer. *Neoplasma*. 2005;52(1):32-5.
83. 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*. oct 2017;35 Suppl 106(4):71-4.
84. Berger CC, Bokemeyer C, Schneider M, Kuczyk MA, Schmoll H-J. Secondary Raynaud's phenomenon and other late vascular complications following chemotherapy for testicular cancer. *European Journal of Cancer*. 1 déc 1995;31(13):2229-38.

85. Shimura T, Fuse N, Yoshino T, Minashi K, Tahara M, Doi T, et al. Clinical features of interstitial lung disease induced by standard chemotherapy (FOLFOX or FOLFIRI) for colorectal cancer. *Ann Oncol.* oct 2010;21(10):2005-10.
86. Bessis D, Guillot B, Legouffe E, Guilhou J-J. Gemcitabine-associated scleroderma-like changes of the lower extremities. *J Am Acad Dermatol.* août 2004;51(2 Suppl):S73-76.
87. Park B, Vemulapalli RC, Gupta A, Shreve ME, Rees DA. Docetaxel-Induced Systemic Sclerosis with Internal Organ Involvement Masquerading as Congestive Heart Failure. *Case Reports Immunol* [Internet]. 2017 [cité 26 mars 2020];2017. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5317138/>
88. Moeller A, Ask K, Warburton D, Gaudie J, Kolb M. The bleomycin animal model: a useful tool to investigate treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis? *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;40(3):362-82.
89. Alhathloul A, Hein R, Andres C, Ring J, Eberlein B. Post-Irradiation Morphea: Case report and review of the literature. *J Dermatol Case Rep.* 28 sept 2012;6(3):73-7.
90. Darras-Joly C, Wechsler B, Blétry O, Piette JC. De novo systemic sclerosis after radiotherapy: a report of 3 cases. *J Rheumatol.* oct 1999;26(10):2265-7.
91. Kostine M, Rouxel L, Barnette T, Veillon R, Martin F, Dutriaux C, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(3):393-8.
92. Benfaremo D, Manfredi L, Luchetti MM, Gabrielli A. Musculoskeletal and Rheumatic Diseases Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Review of the Literature. *Curr Drug Saf.* 2018;13(3):150-64.
93. Barbosa NS, Wetter DA, Wieland CN, Shenoy NK, Markovic SN, Thanarajasingam U. Scleroderma Induced by Pembrolizumab: A Case Series. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1158-63.
94. Cho M, Nonomura Y, Kaku Y, Nakabo S, Endo Y, Otsuka A, et al. Scleroderma-like syndrome associated with nivolumab treatment in malignant melanoma. *J Dermatol.* janv 2019;46(1):e43-4.

SERMENT d'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Etude des caractéristiques cliniques et immunologiques des sclérodermies systémiques associées à des cancers : étude monocentrique rétrospective sur la cohorte Bordelaise.

Introduction : Ces dernières années plusieurs études ont révélé une incidence accrue de cancer chez les patients atteints de sclérodermie systémique (SSc). Bien que la présence d'anticorps anti-ARN polymérase III comme facteur prédictif de cette association ait été confirmée, l'identification d'autres facteurs de risque reste discordante dans la littérature. Cette étude a pour objectif d'identifier les facteurs de risques cliniques et immunologiques de l'association cancer et SSc.

Matériel et Méthodes : À l'aide d'une étude rétrospective sur une large cohorte locale, nous avons comparé les caractéristiques cliniques et immunologiques des patients atteints de SSc avec et sans néoplasie associée. Dans un deuxième temps, une analyse en sous-groupe a été réalisée en fonction du délai d'apparition du cancer et du type de cancer.

Résultats : Sur 464 patients atteints de sclérodermie, 74 (15,9 %) avaient un cancer. Parmi eux, les cancers du sein (n=26) et du poumon (n=13) étaient les plus fréquents. Chez 23 patients (31 %), les diagnostics de SSc et de malignité ont été posés à moins de trois ans d'intervalle. En analyse multivariée, l'ARN polymérase III et les anticorps anti-SSA étaient associés de manière significative à un sur-risque de cancer avec un Odds ratio (OR) respectif de 4,12 (95% IC [1,59-10,7] ; p=0,004) et 2,43 (95% IC [1,09-5,39] ; p=0,029). L'âge au moment du diagnostic de la sclérodermie était également un facteur indépendant de sur-risque d'un cancer associé. Dans les analyses en sous-groupes, la présence d'une pneumopathie interstitiel diffuse et des anti-topoisomérases était plus fréquente chez les patients atteints de cancers survenant plus de trois ans après la sclérodermie et chez les patients atteints d'un cancer du poumon.

Conclusion : En plus de confirmer la place de l'anti-ARN polymérase III dans l'association SSc et du cancer, notre étude met en évidence d'autres facteurs importants pour la pratique clinique. En particulier, la présence des anticorps anti-SSA et d'atteintes spécifiques d'organes pourraient également être pris en compte dans l'estimation du risque de cancer chez un patient atteint de SSc.

Mots clés : Sclérodermie systémique ; cancer ; malignité ; auto-anticorps

Clinical and immunological features associated with cancer-associated systemic sclerosis: a monocentric retrospective study.

Objectives: Several studies have reported an increased incidence of cancer in patients with systemic sclerosis (SSc). While the identification of RNA polymerase III antibody (anti- RNA POL 3) as a predictive factor has been confirmed, the identification of others risk factors is still unclear. We aim to assess clinical and immunological predictive factors of association with SSc and cancer.

Methods: Using a local retrospective cohort study, we compared SSc patients with and without associated malignancy. In a second step, a subgroup analysis was carried out depending on the time of cancer onset, and on the type of cancer.

Results: Of 464 scleroderma patients, 74 (15,9%) had cancer. Among them, breast (n=26) and lung cancer (n=13) were the most frequent. In 23 patients (31%) the diagnosis of both scleroderma and malignancy was made in less than 3 years apart. In multivariate analysis, RNA polymerase III and SSA antibodies were significantly associated with an increased overall risk of cancer with an odds ratio (OR) of 4.12 (95% IC[1.59-10.7]; p=0.004) and 2.43 (95% IC[1.09-5.39]; p=0.029), respectively. Age at diagnosis of SSc is also independent factor of over-risk in association with malignancy. In subgroup analysis, the presence of interstitial lung disease or anti-topoisomerase was found predictive of lung cancer or cancer occurring more than three years after SSc

Conclusion: In addition to confirming the value of anti-RNA POL 3 in the combination of SSc and cancer, our study highlights other important factors for clinical practice. In particular, the weight of anti-SSA antibodies and the specific organ damage are also to be taken into account in the estimation of the cancer risk for an SSc patient.

Key Words: Systemic sclerosis; cancer; malignancy; autoantibody; pathophysiology
